

[bar code]

(19) **FEDERAL REPUBLIC  
OF GERMANY**



**GERMAN PATENT AND  
TRADEMARK OFFICE**

(12) **Unexamined Patent Application**

(10) **DE 101 17 803 A 1**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>:

**C 07 D 473/04**

**A 61 K 31/522**

(21) Application No.: 101 17 803.4  
(22) Filed: 10. 4. 2001  
(43) Date Opened to Inspection: 24. 10. 2002

DE 101 17 803 A 1

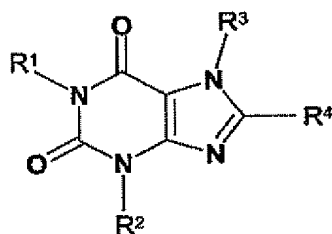
(71) Applicant:  
Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55218  
Ingelheim, DE

(72) Inventor(s):  
Himmelsbach, Frank, dipl.-Chem. Dr., 88441  
Mittelbiberach, DE; Mark, Michael, Dr., 88400  
Biberach, DE; Eckhardt, Matthias, dipl.-Chem. Dr.,  
88400 Biberach, DE

**The following invention relates to substituted xanthines having the general formula**

(54) Xanthine derivatives, their preparation and their use as medicinal products

(57) The following invention relates to substituted  
xanthines having the general formula



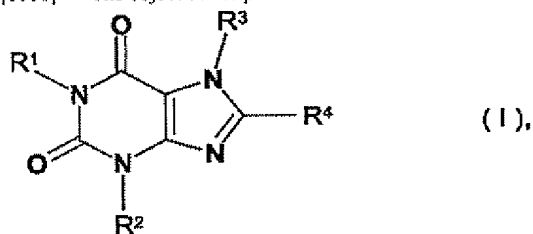
(I).

in which R<sup>1</sup> to R<sup>4</sup> are defined as in claim 1, the tautomers thereof, stereoisomers thereof, mixtures thereof, prodrugs thereof, and salts thereof that exhibit valuable pharmacological properties, in particular an inhibitory effect on the activity of the enzyme dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV).

DE 101 17 803 A 1

## Description

[0001] The object of the present invention is substituted xanthines of the general formula



the tautomers thereof, the stereoisomers thereof, the mixtures thereof, and the salts thereof, in particular the physiologically compatible salts thereof with inorganic or organic acids or bases that have valuable pharmacological properties, in particular an inhibitory effect on the activity of the enzyme dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV), the preparation thereof, and the use thereof to prevent or treat diseases or conditions that are associated with an elevated DPP-IV activity or that can be prevented or mitigated through the reduction of DPP-IV activity, in particular of diabetes mellitus type I or type II, the medicinal products containing a compound of general formula I or a physiologically compatible salts thereof, as well as processes for their preparation.

[0002] The following meanings are used in a formula I above:

R<sup>1</sup> a hydrogen atom,

a C<sub>1-6</sub>-alkyl group,

a C<sub>1-6</sub>-alkyl group substituted by an R<sub>a</sub> group, where

R<sub>a</sub> means a C<sub>3-7</sub> cycloalkyl, heteroaryl, cyano, carboxy, C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl, di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl, pyrrolidine-1-ylcarbonyl, piperidine-1-ylcarbonyl, morpholine-4-ylcarbonyl, piperazine-1-ylcarbonyl, 4-methylpiperazine-1-ylcarbonyl, or 4-ethylpiperazine-1-ylcarbonyl group, a C<sub>1-6</sub>-alkyl group substituted by a phenyl group, where the phenyl ring is substituted by the R<sup>10</sup> to R<sup>14</sup> groups, and

R<sup>10</sup> means a hydrogen atom,

a fluorine, chlorine, bromine, or iodine atom,

a C<sub>1-3</sub>-alkyl, hydroxy, or C<sub>1-3</sub>-alkoxy group,

a nitro, amino, C<sub>1-3</sub>-alkylamino, di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino, pyrrolidine-1-yl, piperidine-1-yl, morpholine-4-yl, piperazine-1-yl, 4-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-piperazine-1-yl, C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, aryl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino, C<sub>1-3</sub>-alkyloxycarbonylamino, C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, or aryl C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylamino group,

a N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino, N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-arylcarbonylamino, N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aryl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino, N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyloxycarbonylamino, N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylamino, N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aryl-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylamino, or N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aryl-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylamino group,

a cyano, carboxy, C<sub>1-3</sub>-alkyloxycarbonyl, aminocarbonyl, C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl, di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl, pyrrolidine-1-ylcarbonyl, piperidine-1-ylcarbonyl, morpholine-4-ylcarbonyl, piperazine-1-ylcarbonyl, or 4-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-piperazine-1-ylcarbonyl group,

a C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonyl, or an arylcarbonyl group,

a carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-alkyloxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, cyano-C<sub>1-3</sub>-alkyl, aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, pyrrolidine-1-ylcarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, piperidine-1-ylcarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, morpholine-4-ylcarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, piperazine-1-ylcarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, or 4-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-piperazine-1-ylcarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl group,

a carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, C<sub>1-3</sub>-alkyloxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, cyano-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, pyrrolidine-1-ylcarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, piperidine-1-ylcarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, morpholine-4-ylcarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, piperazine-1-ylcarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, or 4-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-piperazine-1-ylcarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy group,

a hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-alkoxy-C<sub>1-3</sub> alkyl, amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-alkylamino C<sub>1-3</sub>-alkyl, di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, pyrrolidine-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, piperidine-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, morpholine-4-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, piperazine-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, 4-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-piperazine-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl group,

a hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, C<sub>1-3</sub>-alkoxy-C<sub>1-3</sub> alkyloxy, amino-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, C<sub>1-3</sub> alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, pyrrolidine-1-yl C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, piperidine-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, morpholine-4-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, piperazine-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, 4-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-piperazine-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy group,

a mercapto, C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonyl, C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonyl, C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonyloxy, trifluoromethylsulfonyl, trifluoromethylsulfonyl, or trifluoromethylsulfonyl group,

a sulfo, aminosulfonyl, C<sub>1-3</sub>-alkylaminosulfonyl, di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminosulfonyl, pyrrolidine-1-yl-sulfonyl, piperidine-1-yl-sulfonyl, morpholine-4-yl-sulfonyl, piperazine-1-yl-sulfonyl, or 4-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-piperazine-1-yl-sulfonyl group,

a methyl, or methoxy group substituted to 1 to 3 fluorine atoms,

an ethyl, or ethoxy group substituted by 1 to 5 fluorine atoms,

a C<sub>2-4</sub>-alkenyl or C<sub>2-4</sub>-alkinyl group,

a 2-propene-1-yloxy or 2-propyne-1-yloxy group,

a C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl or C<sub>3-6</sub>-cycloalkoxy group,

a C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl or C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy group, or  
 an aryl, aryloxy, aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, or aryl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy group,  
 R<sup>11</sup> and R<sup>12</sup>, which may be identical or different, each mean a hydrogen atom, a fluorine, chlorine, bromine, or iodine atom, a C<sub>1-3</sub>-alkyl, trifluoromethyl, hydroxy, or C<sub>1-3</sub>-alkoxy group, or a cyano group, or  
 R<sup>11</sup> together with R<sup>12</sup>, if they are attached to adjacent carbon atoms, also mean a methylenedioxy, linear C<sub>3-5</sub>-alkylene, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH=N-, or -CH=CH-N=CH- group, and  
 R<sup>13</sup> and R<sup>14</sup>, which may be identical or different, each mean a hydrogen atom, a fluorine, chlorine, or bromine atom, a trifluoromethyl, C<sub>1-3</sub>-alkyl, or C<sub>1-3</sub>-alkoxy group,  
 a C<sub>2-6</sub>-alkyl group substituted by a R<sub>b</sub> group, where  
 R<sup>b</sup> is isolated from the ring nitrogen by at least two carbon atoms, and  
 R<sub>b</sub> means a hydroxy, C<sub>1-3</sub>-alkoxy, amino, C<sub>1-3</sub>-alkylamino, di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl), pyrrolidine-1-yl, piperidine-1-yl, morpholine-4-yl, piperazine-1-yl, 4-methylpiperazine-1-yl, or 4-ethylpiperazine-1-yl group,  
 a C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl group, or  
 a C<sub>3-4</sub>-alkenyl, or C<sub>3-4</sub>-alkinyl group, where the multiple bond is isolated from the ring nitrogen by at least one carbon atom,  
 R<sup>2</sup> means a hydrogen atom,  
 a C<sub>1-6</sub>-alkyl group,  
 C<sub>1-6</sub>-alkyl group substituted by a phenyl group, where the phenyl ring is substituted by the groups R<sup>10</sup> to R<sup>14</sup>, and R<sup>10</sup> to R<sup>14</sup> are defined as stated above,  
 a C<sub>1-6</sub>-alkyl group substituted by an R<sub>a</sub> group, where  
 R<sub>a</sub> means a C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl, heteroaryl, cyano, carboxy, C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl, or di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl, pyrrolidine-1-ylcarbonyl, piperidine-1-ylcarbonyl, morpholine-4-ylcarbonyl, piperazine-1-ylcarbonyl, 4-methylpiperazine-1-ylcarbonyl, or 4-ethylpiperazine-1-ylcarbonyl group, a C<sub>2-6</sub>-alkyl group substituted by an R<sub>b</sub> group, where  
 R<sub>b</sub> is isolated from the ring nitrogen by at least two carbon atoms, and  
 R<sub>b</sub> means a hydroxy, C<sub>1-3</sub>-alkoxy, amino, C<sub>1-3</sub>-alkylamino, or di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino, pyrrolidine-1-yl, piperidine-1-yl, morpholine-4-yl, piperazine-1-yl, 4-methylpiperazine-1-yl, or 4-ethylpiperazine-1-yl group,  
 a C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl group, or  
 a C<sub>3-4</sub>-alkenyl, or C<sub>3-4</sub>-alkinyl group, where the multiple bond is isolated from the ring nitrogen by at least one carbon atom,  
 R<sup>3</sup> means a C<sub>1-6</sub>-alkyl group,  
 a C<sub>1-6</sub>-alkyl group substituted by an R<sub>c</sub> group, where  
 R<sub>c</sub> means a C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl group that is optionally substituted by a C<sub>1-3</sub>-alkyl group,  
 a C<sub>3-7</sub>-cycloalkenyl group that is optionally substituted by a C<sub>1-3</sub>-alkyl group, or  
 an aryl or heteroaryl group,  
 a linear or branched C<sub>3-8</sub>-alkenyl group, in which the double bond is isolated from the ring nitrogen by at least one carbon atom,  
 linear or branched C<sub>3-6</sub>-alkenyl group substituted by a chlorine, or bromine add-on, an aryl, or trifluoromethyl group, in which the double bond is isolated from the ring nitrogen by at least one carbon atom,  
 or a linear or branched C<sub>3-6</sub>-alkinyl group, in which the triple bond is isolated from the ring nitrogen by at least one carbon atom, and  
 R<sup>4</sup> means an azetidines-1-yl or pyrrolidine-1-yl group, that is substituted in the 3-position by a R<sub>c</sub>NR<sub>d</sub> group and that may also be substituted by one or two C<sub>1-3</sub>-alkyl groups, where  
 R<sub>c</sub> means a hydrogen atom or a C<sub>1-3</sub>-alkyl group, and  
 R<sub>d</sub> means a hydrogen atom, a C<sub>1-3</sub>-alkyl group, a R<sub>c</sub>-C<sub>1-3</sub>-alkyl group, or a R<sub>c</sub>-C<sub>2-3</sub>-alkyl group, where  
 R<sub>c</sub> means a carboxy, C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl, di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl, pyrrolidine-1-ylcarbonyl, 2-cyanopyrrolidine-1-yl-carbonyl, 2-carboxypyrrolidine-1-yl-carbonyl, 2-methoxycarbonylpyrrolidine-1-ylcarbonyl, 2-ethoxycarbonylpyrrolidine-1-yl-carbonyl, 2-aminocarbonylpyrrolidine-1-yl-carbonyl, 4-cyanothiazolidine-3-yl-carbonyl, 4-carboxythiazolidine-3-ylcarbonyl, 4-methoxycarbonylthiazolidine-3-yl-carbonyl, 4-ethoxycarbonylthiazolidine-3-yl-carbonyl, 4-aminocarbonylthiazolidine-3-yl-carbonyl, piperidine-1-yl-carbonyl, morpholine-4-ylcarbonyl, piperazine-1-ylcarbonyl, 4-methylpiperazine-1-ylcarbonyl, or 4-ethylpiperazine-1-ylcarbonyl group, and  
 R<sub>d</sub>, which is separated from the nitrogen atom of the R<sub>c</sub>NR<sub>d</sub>-by at least two carbon atoms, means a hydroxy, methoxy, or ethoxy group, a piperidine-1-yl or hexahydroazepine-1-yl group, that is substituted in the 3-position or in the 4-position by a R<sub>c</sub>NR<sub>d</sub>-group and that may also be substituted by one or two C<sub>1-3</sub>-alkyl groups, where R<sub>c</sub> and R<sub>d</sub> are defined as stated above,  
 a piperidine-1-yl or hexahydroazepin-1-yl- group that is substituted in the 3-position by an amino, C<sub>1-3</sub>-alkylamino, or di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino group, in which in each case two hydrogen atoms are replaced on the carbon backbone of the piperidine-1-yl or hexahydroazepin-1-yl- group by a linear alkylene bridge, where said bridge contains 2 to 5 carbon atoms if the two hydrogen atoms are located on the same carbon atom, or 1 to 4 carbon atoms if the hydrogen atoms are located at adjacent carbon atoms, or 1 to 4 carbon atoms if the hydrogen atoms are located on carbon atoms that are separated by one atom, or it contains 1 to 3 carbon atoms if the two hydrogen atoms are located on carbon atoms that are separated by two atoms,  
 a C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl group substituted by an amino, C<sub>1-3</sub>-alkylamino, or di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino group,

a C<sub>3-7</sub>-cycloalkylamino, or N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-C<sub>3-7</sub>-cycloalkylamino group substituted in the cycloalkyl part by an amino, C<sub>1-3</sub>-alkylamino, or di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino group, where the two nitrogen atoms on the cycloalkyl part are separated from each other by least two carbon atoms,

an amino group substituted by the remainders R<sup>15</sup> and R<sup>16</sup>, in which

R<sup>15</sup> represents a C<sub>1-6</sub>-alkyl group, a C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl, C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, aryl, or aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl group, and

R<sup>16</sup> represents an R<sup>17</sup>-C<sub>2-3</sub>-alkyl group, where the C<sub>2-3</sub>-alkyl part is linear and may be substituted by one to four C<sub>1-3</sub>-alkyl groups, which may be identical or different, and

R<sup>17</sup> represents an amino, C<sub>1-3</sub>-alkylamino, or di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino group, where, if R<sup>3</sup> means a methyl group, R<sup>17</sup> must not represent a di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino group,

an amino group substituted by the remainders R<sup>15</sup> and R<sup>18</sup>, in which

R<sup>15</sup> is defined as stated above, and R<sup>18</sup> represents a C<sub>3-6</sub>-cycloalkylmethyl group that is substituted in the 1-position of the cycloalkyl remainder by R<sup>19</sup>, or a C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl group that is substituted in the 1-position by an R<sup>19</sup>-CH<sub>2</sub>- group, where R<sup>19</sup> represents an amino, C<sub>1-3</sub>-alkylamino, or di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino group,

an amino group that is substituted by the remainders R<sup>15</sup> and R<sup>20</sup>, in which

R<sup>15</sup> is defined as stated above and R<sup>20</sup> represents an azetidine-3-yl, azetidine-2-ylmethyl, azetidine-3-ylmethyl, pyrrolidine-3-yl, pyrrolidine-2-ylmethyl, pyrrolidine-3-ylmethyl, piperidine-3-yl, piperidine-4-ylmethyl, piperidine-2-ylmethyl, or piperidine-4-ylmethyl group, where remainders referred to for R<sup>20</sup> may each be substituted by one or two C<sub>1-3</sub>-alkyl groups,

an R<sup>17</sup>-C<sub>3-4</sub>-alkyl group, in which the C<sub>3-4</sub>-alkyl part is linear and is substituted by the remainder R<sup>15</sup> and may also be substituted by one or two C<sub>1-3</sub>-alkyl groups, where R<sup>15</sup> and R<sup>17</sup> are defined as stated above, a C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- group substituted in the 1-position of the cycloalkyl remainder by R<sup>19</sup>, a C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl-CH<sub>2</sub> group substituted in the 1-position of the cycloalkyl remainder by an R<sup>19</sup>-CH<sub>2</sub> group, or a C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl group substituted in the 1-position by an R<sup>19</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> group, where R<sup>19</sup> is defined as stated above,

a C<sub>3-6</sub>-cycloalkylmethyl group substituted in the 2-position of the cycloalkyl remainder R<sup>19</sup> or a C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl group substituted in the 2-position by an R<sup>19</sup>-CH<sub>2</sub>- group, where R<sup>19</sup> is defined as stated above,

or an azetidine-2-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, azetidine-3-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, pyrrolidine-2-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, pyrrolidine-3-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, piperidine-2-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, piperidine-3-yl, piperidine-3-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, piperidine-4-yl, or piperidine-4-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl group, where the groups referred to above may each be substituted by one or two C<sub>1-3</sub>-alkyl groups,

where the aryl groups referred to in the definition of the residues cited above are understood to mean phenyl groups that may be mono- or disubstituted independently of each other by R<sub>h</sub> mono, where the substituents may be identical or different, and R<sub>h</sub> represents a fluorine, chlorine, bromine, or iodine atom, a trifluoromethyl, C<sub>1-3</sub>-alkyl, or C<sub>1-3</sub>-alkoxy group,

where the heteroaryl groups referred to in the definition of the residues cited above are understood to mean a 5-member heteroaromatic group that contains an imino group, an oxygen or sulfur atom, or an imino group, an oxygen or sulfur atom, and one or two nitrogen atoms, or

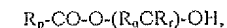
they are understood to mean a 6-member heteroaromatic group that contains 1, 2, or three nitrogen atoms

where the 5-member heteroaromatic groups cited above may each be substituted by one or two C<sub>1-3</sub>-alkyl groups, and the 6-member heteroaromatic groups cited above may each be substituted by one or two C<sub>1-3</sub>-alkyl groups or by a fluorine, chlorine, bromine, or iodine atom, by a trifluoromethyl, hydroxy, or by a C<sub>1-3</sub>-alkoxy group,

the isomers and the salts thereof.

[0003] The carboxyl groups referred to in the definition of the remainders stated above may be substituted by a group that may be converted in-vivo into a carboxy group or by a group that is negatively charged under physiological conditions, and, moreover, the amino and imino groups referred to in the definition of the remainders stated above may be substituted by a remainder that can be cleaved off in-vivo. Such groups are described, for example, in WO 98/46576 and by N. M. Nielsen et al. in International Journal of Pharmaceutics 39, 75-85 (1987).

[0004] A group that can be converted in-vivo to a carboxy group, for example a hydroxymethyl group, is understood to mean a carboxy group that is esterified with an alcohol, in which the alcoholic part preferably is a C<sub>1-6</sub>-alkanol, a phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkanol, a C<sub>3-9</sub>-cycloalkanol, where a C<sub>5-8</sub>-cycloalkanol is additionally substituted by one or two C<sub>1-3</sub>-alkyl groups, a C<sub>5-8</sub>-cycloalkanol, in which a methylene group in the 3- or 4-position may be substituted by oxygen atom or by an imino group, which may be substituted by a C<sub>1-3</sub>-alkyl, phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonyl, or C<sub>2-6</sub>-alkanoyl group, and the cycloalkenyl part may also be substituted by C<sub>1-3</sub>-alkyl groups, a C<sub>4-7</sub>-cycloalkanol, a C<sub>3-5</sub>-alkanol, a phenyl-C<sub>3-5</sub>-alkanol, a C<sub>3-5</sub>-alkinol, or phenyl-C<sub>3-5</sub>-alkinol with the stipulation that no bond to the oxygen atom may begin at a carbon atom that has a double or triple bond, a C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkanol, a bicycloalkanol having a total of 8 to 10 carbon atoms, that in the bicycloalkyl part may also be substituted by one or two C<sub>1-3</sub>-alkyl groups, a 1,3-dihydro-3-oxo-1-isobenzofuranol or in alcohol having the formula



in which

R<sub>p</sub> represent a C<sub>1-8</sub>-alkyl, C<sub>2-7</sub>-cycloalkyl, C<sub>1-8</sub>-alkyloxy, C<sub>5-7</sub>-cycloalkyloxy, phenyl, or phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl group, R<sub>q</sub> represents a hydrogen atom, a C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>5-7</sub>-cycloalkyl, or phenyl group, and

R<sub>r</sub> represents a hydrogen atom or a C<sub>1-3</sub>-alkyl group,

a group that is negatively charged under physiological conditions is understood to be a tetrazol-5-yl, phenylcarbonylaminocarbonyl, trifluoromethylcarbonylaminocarbonyl, C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylamino, phenylsulfonylamino, benzylsulfonylamino, trifluoromethylsulfonylamino, C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylaminocarbonyl, phenylsulfonylaminocarbonyl, benzylsulfonylaminocarbonyl, or

perfluoro-C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylaminocarbonyl group and a remainder that is understood to be able to be cleaved off in-vivo from an imino or amino group is understood to be, for example, a hydroxy group, an acyl group such as a phenylcarbonyl group that in some cases may be substituted by fluorine, chlorine, bromine, or iodine atoms, by C<sub>1-3</sub>-alkyl, or C<sub>1-3</sub>-alkoxy groups, where the substituents may be identical or different, a pyridinoyl group or a C<sub>1-6</sub>-alkanoyl group such as the formyl, acetyl, propionyl, butanoyl, pentanoyl, or hexanoyl group, a 3,3,3-trichloropropionyl, or allyloxycarbonyl group, a C<sub>1-6</sub>-alkoxycarbonyl, or C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonyloxy group, in which hydrogen atoms may be completely or partially replaced by fluorine or chlorine atoms, such as the methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl-tert.-butoxycarbonyl, pentoxycarbonyl, hexoxycarbonyl, octyloxycarbonyl, nonyloxycarbonyl, decyloxycarbonyl, undecyloxycarbonyl, dodecyloxycarbonyl-hexadecyloxycarbonyl, methylcarbonyloxy, ethylcarbonyloxy, 2,2,2-trichloroethylcarbonyloxy, propylcarbonyloxy, isopropylcarbonyloxy, butylcarbonyloxy, tert.-butylcarbonyloxy, pentylcarbonyloxy, hexylcarbonyloxy, octylcarbonyloxy, nonylcarbonyloxy, decylcarbonyloxy, undecylcarbonyloxy, dodecylcarbonyloxy, or hexadecylcarbonyloxy group, a phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxycarbonyl group such as the benzyloxycarbonyl, phenylethoxycarbonyl, or phenylpropoxycarbonyl group, a 3-aminopropionyl group, in which the amino group is mono or is substituted by C<sub>1-6</sub>-alkyl, or C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl groups, entity substituents may be identical or different, a C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonyl-C<sub>2-4</sub>-alkoxycarbonyl, C<sub>1-3</sub>-alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkoxycarbonyl, R<sub>p</sub>-CO-O-(R<sub>s</sub>CR<sub>t</sub>)O-CO, C<sub>1-6</sub>-alkyl-CO-NH-(R<sub>s</sub>CR<sub>t</sub>)O-CO, or C<sub>1-6</sub>-alkyl-CO-O-(R<sub>s</sub>CR<sub>t</sub>)-(R<sub>s</sub>CR<sub>t</sub>)O-CO group, in which R<sub>p</sub> to R<sub>t</sub> are defined as stated above, R<sub>s</sub> and R<sub>t</sub>, which may be identical or different, represent hydrogen atoms or C<sub>1-3</sub>-alkyl groups.

[0005] Furthermore, the saturated alkyl and alkoxy parts that are referred to in the previous and following definitions and that contain more than 2 carbon atoms, also include their branched isomers, such as the isopropyl, tert.-butyl, isobutyl group.

[0006] R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> may, for example mean a hydrogen atom, a methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, butyl, 2-butyl, 2-methylpropyl, 2-propene-1-yl, 2-propyne-1-yl, cyclopropylmethyl, benzyl, 2-phenylethyl, 3-phenylpropyl, 2-hydroxyethyl, 2-methoxyethyl, 2-ethoxyethyl, 2-(dimethylamino)ethyl, 2-(diethylamino)ethyl, 2-(pyrrolidino)ethyl, 2-(piperidino)ethyl, 2-(morpholino)ethyl, 2-(piperazino)ethyl, 2-(4-methylpiperazino)ethyl, 3-hydroxypropyl, 3-methoxypropyl, 3-ethoxypropyl, 3-(dimethylamino)propyl, 3-(diethylamino)propyl, 3-(pyrrolidino)propyl, 3-(piperidino)propyl, 3-(morpholino)propyl-3-(piperazino)-propyl, 3-(4-methylpiperazino)propyl, carboxymethyl, (methoxycarbonyl)methyl, (ethoxycarbonyl)methyl, 2-carboxyethyl, 2-(methoxycarbonyl)ethyl, 2-(ethoxycarbonyl)ethyl, 3-carboxypropyl, 3-(methoxycarbonyl)propyl, 3-(ethoxycarbonyl)propyl, (aminocarbonyl)methyl, (methylaminocarbonyl)methyl, (dimethylaminocarbonyl)methyl, (pyrrolidino)carbonyl)methyl, (piperidino)carbonyl)methyl, (morpholino)carbonyl)methyl, 2-(aminocarbonyl)methyl, 2-(methylaminocarbonyl)ethyl, 2-(dimethylaminocarbonyl)ethyl, 2-(pyrrolidino)carbonyl)ethyl, 2-(piperidino)carbonyl)-ethyl, 2-(morpholino)carbonyl)ethyl, cyanomethyl, or 2-cyanoethyl group.

[0007] R<sub>3</sub> may, for example, mean a methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, butyl, 2-butyl, 2-methylpropyl, pentyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, 2,2-dimethylpropyl, cyclopropylmethyl, (1-methylcyclopropyl)methyl, (2-methylcyclopropyl)methyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, 2-(cyclopropyl)ethyl, 2-propene-1-yl, 2-methyl-2-propene-1-yl, 3-phenyl-2-propene-1-yl, 2-butene-1-yl, 4,4,4-trifluoro-2-butene-1-yl, 3-butene-1-yl, 2-chloro-2-butene-1-yl, 2-bromo-2-butene-1-yl, 3-chloro-2-butene-1-yl, 3-bromo-2-butene-1-yl, 2-methyl-2-butene-1-yl, 3-methyl-2-butene-1-yl, 2,3-dimethyl-2-butene-1-yl, 3-trifluoromethyl-2-butene-1-yl, 3-methyl-3-butene-1-yl, 1-cyclopenten-1-ylmethyl, (2-methyl-1-cyclopenten-1-yl)methyl, 1-cyclohexen-1-ylmethyl, 2-(1-cyclopenten-1-yl)ethyl, 2-propyne-1-yl, 2-butyne-1-yl, 3-butyne-1-yl, benzyl, a fluorobenzyl, chlorobenzyl, bromobenzyl, methylbenzyl, methoxybenzyl, 1-phenylethyl, 2-phenylethyl, 3-phenylpropyl, 2-furanylmethyl, 3-furanylmethyl, 2-thienylmethyl, or 3-thienylmethyl group.

[0008] R<sup>4</sup> may, for example, mean a 3-aminopyrrolidine-1-yl, 3-aminopiperidine-1-yl, 3-(methylamino)-piperidine-1-yl, 3-(ethylamino)-piperidine-1-yl, 3-(dimethylamino)-piperidine-1-yl, 3-(diethylamino)-piperidine-1-yl, 3-[(2-hydroxyethyl)-amino]-piperidine-1-yl, 3-[N-methyl-N-(2-hydroxyethyl)-amino]-piperidine-1-yl, 3-[(3-hydroxypropyl)amino]-piperidine-1-yl, 3-[N-methyl-N-(3-hydroxypropyl)-amino]-piperidine-1-yl, 3-[(carboxymethyl)amino]-piperidine-1-yl, 3-[(methoxycarbonylmethyl)amino]-piperidine-1-yl, 3-[(ethoxycarbonylmethyl)amino]-piperidine-1-yl, 3-[N-methyl-N-(methoxycarbonylmethyl)amino]-piperidine-1-yl, 3-[N-methyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)amino]-piperidine-1-yl, 3-[(2-carboxyethyl)amino]-piperidine-1-yl, 3-[(2-methoxycarbonyl)ethyl]amino]-piperidine-1-yl, 3-[(2-ethoxycarbonyl)ethyl]amino]-piperidine-1-yl, 3-[N-methyl-N-(2-methoxycarbonyl)ethyl]amino]-piperidine-1-yl, 3-[N-methyl-N-(2-ethoxycarbonyl)ethyl]amino]-piperidine-1-yl, 3-[(aminocarbonylmethyl)amino]-piperidine-1-yl, 3-[(methylaminocarbonylmethyl)amino]-piperidine-1-yl, 3-[(dimethylaminocarbonylmethyl)amino]-piperidine-1-yl, 3-[(ethylaminocarbonylmethyl)amino]-piperidine-1-yl, 3-[(diethylaminocarbonylmethyl)amino]-piperidine-1-yl, 3-[(pyrrolidine-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidine-1-yl, 3-[(2-cyanopyrrolidine-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidine-1-yl, 3-[(4-cyanothiazolidine-3-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidine-1-yl, 3-[(2-aminocarbonylpyrrolidine-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidine-1-yl, 3-[(2-carboxypyrrrolidine-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidine-1-yl, 3-[(2-methoxycarbonylpyrrolidine-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidine-1-yl, 3-[(2-ethoxycarbonylpyrrolidine-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidine-1-yl, 3-[(piperidine-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidine-1-yl, 3-[(morpholine-4-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidine-1-yl, 3-amino-2-methyl-piperidine-1-yl, 3-amino-3-methyl-piperidine-1-yl, 3-amino-4-methyl-piperidine-1-yl, 3-amino-5-methyl-piperidine-1-yl, 3-amino-6-methyl-piperidine-1-yl, 2-amino-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl, 6-amino-2-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl, 4-aminopiperidine-1-yl, 3-aminohexahydroazepin-1-yl, 4-aminohexahydroazepin-1-yl, 3-aminocyclopentyl, 3-aminocyclohexyl, 3-(methylamino)-cyclohexyl, 3-(ethylamino)-cyclohexyl,

3-(dimethylamino)-cyclohexyl, 3-(diethylamino)-cyclohexyl, 4-aminocyclohexyl, (2-aminocyclopropyl)amino, (2-aminocyclobutyl)amino, (3-aminocyclobutyl)amino, (2-aminocyclopentyl)amino, (3-aminocyclopentyl)amino, (2-aminocyclohexyl)amino, or (3-aminocyclohexyl)amino group.

[0009] Preferred compounds of general formula I above are those in which

R<sup>1</sup> means a hydrogen atom,

a C<sub>1-4</sub>-alkyl group,

a C<sub>1-4</sub>-alkyl group substituted by an R<sub>a</sub> group, where

R<sub>a</sub> means a C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl or a phenyl group,

a C<sub>2-4</sub>-alkyl group terminally substituted by an R<sub>b</sub> group, where

R<sub>b</sub> represents a hydroxy, C<sub>1-3</sub>-alkoxy, amino, C<sub>1-3</sub>-alkylamino, or di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino group,

or a C<sub>3-4</sub>-alkenyl, or C<sub>3-4</sub>-alkinyl group, where the multiple bond is isolated from the ring nitrogen atom by at least one carbon atom,

R<sup>2</sup> means a hydrogen atom or a C<sub>1-3</sub>-alkyl group,

R<sup>3</sup> means a C<sub>1-3</sub>-alkyl group terminally substituted by the R<sub>c</sub> group, where

R<sub>c</sub> means a C<sub>5-6</sub>-cycloalkenyl group,

a phenyl group optionally substituted by a fluorine, chlorine, or bromine atom, by a C<sub>1-3</sub>-alkyl or C<sub>1-3</sub>-alkoxy group, or

a furanyl, or thienyl group,

a linear or branched C<sub>3-6</sub>-alkenyl group, in which the double bond is isolated from the ring nitrogen atom by at least one carbon atom,

or a linear or branched C<sub>3-6</sub>-alkinyl group, in which the triple bond is isolated from the ring nitrogen by at least one carbon atom, and

R<sup>4</sup> means a pyrrolidine-1-yl group that in the 3-position is substituted by an amino-, C<sub>1-3</sub>-alkylamino- or di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino group,

a piperidine-1-yl- or hexahydroazepine-1-yl group that in the 3- or 4-position is substituted by an amino-, C<sub>1-3</sub>-alkylamino, or di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino group,

a C<sub>5-7</sub>-cycloalkyl group that in the 3- or 4-position is substituted by an amino, C<sub>1-3</sub>-alkylamino, or di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino group,

a C<sub>1-3</sub>-alkylamino group alkylamino group that is substituted at the nitrogen atom by a 2-aminoethyl group, or

a C<sub>5-7</sub>-cycloalkylamino group that is substituted in the 2-position of the cycloalkyl part by an amino, C<sub>1-3</sub>-alkylamino, or di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino group,

the isomers and the salts thereof.

[0010] Especially preferred compounds of the general formula I above are those in which

R<sup>1</sup> means a hydrogen atom, a methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, butyl, 2-methylpropyl, 2-propene-1-yl, 2-propyne-1-yl, cyclopropylmethyl, benzyl, 2-phenylethyl, 3-phenylpropyl, 2-hydroxyethyl, 2-methoxyethyl, 2-(dimethylamino)ethyl, or 3-(dimethylamino)propyl group,

R<sup>2</sup> means a methyl group,

R<sup>3</sup> means a 2-butene-1-yl, or 3-methyl-2-butene-1-yl group,

a 1-cyclopentene-1-ylmethyl group,

a 2-butyne-1-yl group,

a benzyl, 2-fluorobenzyl, or 3-fluorobenzyl group, or

a 2-thienylmethyl group, and

R<sup>4</sup> means a 3-aminopyrrolidine-1-yl group,

a 3-aminopiperidine-1-yl, or 4-aminopiperidine-1-yl group,

a 3-aminohexahydroazepin-1-yl, or 4-aminohexahydroazepin-1-yl group,

a 3-aminocyclohexyl group, N-(2-aminoethyl)-methylamino, or

a (2-aminocyclohexyl)amino group,

the isomers thereof and the salts thereof.

[0011] The following preferred compounds may be cited by way of example:

- (1) 1,3-dimethyl-7-benzyl-8-(3-aminopyrrolidine-1-yl)-xanthine,
- (2) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopyrrolidine-1-yl)-xanthine,
- (3) 1,3-dimethyl-7-benzyl-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine,
- (4) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[(trans-2-amino-cyclohexyl)amino]-xanthine,
- (5) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine,
- (6) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(4-aminopiperidine-1-yl)-xanthine,
- (7) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[(cis-2-amino-cyclohexyl)amino]-xanthine,
- (8) 1,3-dimethyl-7-(2-butyne-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine,
- (9) 1,3-dimethyl-7-[(1-cyclopentene-1-yl)methyl]-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine,
- (10) 1,3-dimethyl-7-(2-thienylmethyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine,
- (11) 1,3-dimethyl-7-(3-fluorobenzyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine,
- (12) 1,3-dimethyl-7-(2-fluorobenzyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine,
- (13) 1,3-dimethyl-7-(4-fluorobenzyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine,
- (14) 1,3-dimethyl-7-(2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine,
- (15) 1,3-bis-(cyclopropylmethyl)-7-benzyl-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine,
- (16) (R)-1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine,
- (17) (S)-1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine,
- (18) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminohexahydroazepin-1-yl)-xanthine,

# DE 101 17 803 A 1

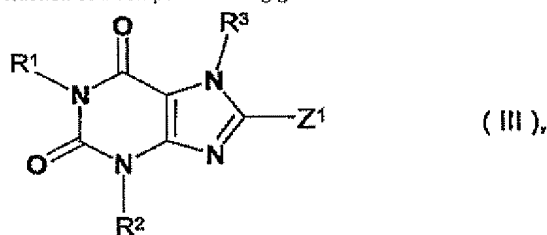
- (19) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(4-aminohexahydroazepin-1-yl)-xanthine,  
 (20) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(cis-3-amino-cyclohexyl)-xanthine hydrochloride,  
 (21) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-methylaminopiperidine-1-yl)-xanthine,  
 (22) 1-(2-phenylethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine, and  
 (23) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[N-(2-aminoethyl)-methylamino]-xanthine

and the salts thereof.

[0012] In accordance with the invention one obtains the compounds of the general formula I according to processes that are known per se, for example according to the following processes:

- a) To prepare compounds of the general formula I, in which R<sup>4</sup> is one of the remainders referred to above that is connected to the xanthine backbone by means of a nitrogen atom:

Reaction of a compound having general formula



in which

R<sup>1</sup> to R<sup>3</sup> are defined as referred to above, and

Z<sup>1</sup> represents a leaving group, such as a halogen atom, a substituted hydroxy, mercapto, sulfinyl, sulfonyl, or sulfonyloxy group, such as a chlorine or bromine atom, a methanesulfonyl- or methanesulfonyloxy group having a compound of the general formula

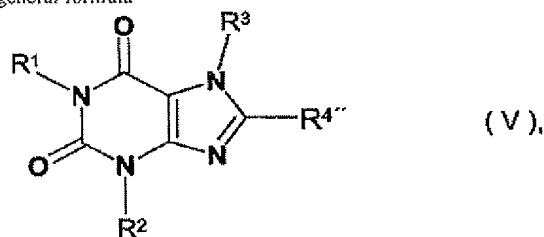
H-R<sup>4</sup>, (IV)

in which

R<sup>4</sup> represents one of the remainders referred to above for R<sup>4</sup> that is connected to the xanthine backbone of general formula I by means of a nitrogen atom.

The reaction is advantageously performed in a solvent such as isopropanol, butanol, tetrahydrofuran, dioxane, toluene, chlorobenzene, dimethyl formamide, dimethyl sulfoxide, methylene chloride, ethylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol diethyl ether, or sulfolan, optionally in the presence of an inorganic or tertiary organic base, for example sodium carbonate or calcium hydroxide, a tertiary organic base, for example triethylamine, or in presence of N-ethyl-diisopropylamine (Hünig base), where these organic bases may simultaneously serve as solvents, and the reaction may optionally be performed in the presence of a reaction accelerator such as an alkali halogenide or a catalyst based on palladium at temperatures between -20 and 180°C, preferably however at temperatures between -10 and 120°C. The reaction may, however, also be performed without solvent or in an excess amount of the compound of general formula IV.

b) In order to prepare a compound of the general formula I, in which R<sup>4</sup> in accordance with the definition referred to above contains an amino group or an alkylamino group that may optionally be substituted in the alkyl part: Unprotecting a compound of the general formula



in which R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are defined as stated above, and

R<sup>4''</sup> contains an N-tert.-butoxycarbonylamino group or an N-tert.-butoxycarbonyl-N-alkylamino group, where the alkyl part of the N-tert.-butoxycarbonyl-N-alkylamino group may be substituted as referred to above.

[0013] The cleaving-off of the tert.-butoxycarbonyl remainder preferably is accomplished by means of treatment with an acid such as trifluoroacetic acid or hydrochloric acid or by treatment with bromotrimethylsilane or iodotrimethylsilane, optionally using a solvent such as methylene chloride, acetate, dioxane, methanol or diethyl ether at temperatures between 0 and 80°C.

[0014] If one obtains a compound the general formula I in accordance with the invention that contains an amino-,

alkylamino, or imino group, this compound may be converted by means of acylation or sulfonylation into a corresponding acyl or sulfonyl compound of general formula I, or

a compound of general formula I that contains an amino, alkylamino, or imino group, this compound may be converted into a corresponding alkyl compound of general formula I by means of alkylation or reductive alkylation, or

a compound of general formula I that contains a carboxy group, this compound may be converted by means of esterification into a corresponding ester of general formula I, or

a compound of general formula I that contains a carboxy or ester group, this compound may be converted by reaction with an amine into a corresponding amide of general formula I.

[0015] The subsequent esterification is optionally performed in a solvent or solvent mixture such as methylene chloride, dimethyl formamide, benzene, toluene, chlorobenzene, tetrahydrofuran, benzene/tetrahydrofuran, or dioxane or, in an especially preferred embodiment, in a corresponding alcohol, optionally in the presence of an acid such as hydrochloric acid or in the presence of a dehydrating agent, for example in the presence of chloroformic acid isobutyl ester, thionyl chloride, trimethylchlorosilane, sulfuric acid, methanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, phosphorus trichloride, phosphorus pentoxide, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide/N-hydroxysuccinimide, or 1-hydroxybenzotriazol and optionally also in the presence of 4-dimethylaminopyridine, N,N'-carbonyldiimidazol, or triphenylphosphine/carbon tetrachloride, advantageously at temperatures between 0 and 150°C, preferably at temperatures between 0 and 80°C.

[0016] The subsequent ester formation may be performed by reacting a compound that contains a carboxy group with a corresponding alkyl halogenide.

[0017] The subsequent acylation or sulfonylation is optionally performed in a solvent or solvent mixture such as methylene chloride, dimethylformamide, benzene, toluene, chlorobenzene, tetrahydrofuran, benzene/tetrahydrofuran, or dioxane with a corresponding acyl or sulfonyl derivative, optionally in the presence of a tertiary organic base or in presence of an inorganic base or in presence of a dehydrating agent, for example in the presence of chloroformic acid isobutyl ester, thionyl chloride, trimethylchlorosilane, sulphuric acid, methane sulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, phosphorus trichloride, phosphorus pentoxide, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide/N-hydroxysuccinimide, or 1-hydroxybenzotriazol, and optionally also in the presence of 4-dimethylaminopyridine, N,N'-carbonyldiimidazol, or triphenylphosphine/carbon tetrachloride, advantageously at temperatures between 0 and 150°C, preferably at temperatures between 0 and 80°C.

[0018] The subsequent alkylation is optionally performed in a solvent or solvent mixture such as methylene chloride, dimethyl formamide, benzene, toluene, chlorobenzene, tetrahydrofuran, benzene/tetrahydrofuran, or dioxane with an alkylating agent such as a corresponding halogenide or sulfonic acid ester, for example, with methyl iodide, ethyl bromide, dimethyl sulfate or benzyl chloride, optionally in the presence of a tertiary organic base or in the presence of an inorganic base, advantageously at temperatures between 0 and 150°C, preferably at temperatures between 0 and 100°C.

[0019] The subsequent reductive alkylation is performed with a corresponding carbonyl compound such as formaldehyde, acetaldehyde, propionaldehyde, acetone or butyraldehyde in the presence of a complex metal hydride such as sodium borohydride, lithium borohydride, sodium triacetoxyborohydride or sodium cyanoborohydride, advantageously at a pH-value of 6-7 and at room temperature or in presence of a hydrogenation catalyst, for example, with hydrogen in the presence of palladium/carbon, at a hydrogen pressure of 1 to 5 bar. The methylation may also be performed in the presence of formic acid as a reducing agent at elevated temperatures, for example, at temperatures between 60 and 120°C.

[0020] The subsequent formation of an amide is accomplished by reacting a corresponding reactive carboxylic acid derivative with a corresponding amine, optionally in a solvent or solvent mixture such as methylene chloride, dimethylformamide, benzene, toluene, chlorobenzene, tetrahydrofuran, benzene/tetrahydrofuran or dioxane, where the amine that is used may simultaneously serve as a solvent, optionally in the presence of a tertiary organic base or in presence of an inorganic base or with a corresponding carboxylic acid in the presence of a dehydrating agent, for example, in the presence of chloroformic acid isobutyl ester, thionyl chloride, trimethylchlorosilane, phosphorus trichloride, phosphorus pentoxide, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide/N-hydroxysuccinimide, or 1-hydroxybenzotriazol, and optionally also in the presence of 4-dimethylaminopyridine, N,N'-carbonyldiimidazol, or triphenylphosphine/carbon tetrachloride, advantageously at temperatures between 0 and 150°C, preferably at temperatures between 0 and 80°C.

[0021] In the case of the reactions described above, optionally present reactive groups such as hydroxy, carboxy, amino, alkylamino, or imino groups may be protected during the reaction by customary protective groups that are cleaved off again after the reaction.

[0022] Typical examples of protected groups for a hydroxy group are trimethylsilyl, acetyl, benzoyl, methyl, ethyl, tert.-butyl, trityl, benzyl, or tetrahydropyranyl groups, protective groups for a carboxy group may be trimethylsilyl, methyl, ethyl, tert.-butyl, benzyl, or tetrahydropyranyl groups, protective groups for an amino, alkylamino, or imino group may be formyl, acetyl, trifluoroacetyl, ethoxycarbonyl, tert.-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, benzyl, methoxybenzyl, or 2,4-dimethoxybenzyl groups, and for the amino group also the phthalyl group,

[0023] The cleaving-off of a protected group that may also subsequently occur takes place, for example, hydrolytically in an aqueous solvent, for example, in water, isopropanol/water, acetic acid/water, tetrahydrofuran/water or dioxane/water, in the presence of an acid such as trifluoroacetic acid, hydrochloric acid, or sulphuric acid, or in presence of an alkali base such as sodium hydroxide or calcium hydroxide, or aprotically, for example, in the presence of iodotrimethylsilane, at temperatures between 0 and 120°C, preferably at temperatures between 10 and 100°C.

[0024] The cleaving-off of a benzyl, methoxybenzyl, or benzyloxycarbonyl remainder takes place, however, for example



hydrogenolytically, for example with hydrogen in the presence of a catalyst such as palladium/carbon in a suitable solvent such as methanol, ethanol, acetic acid ethyl ester or glacial acetic acid, optionally with the addition of an acid, such as hydrochloric acid, at temperatures between 0 and 100°C, preferably however at room temperatures between 20 and 60°C, and at a hydrogen pressure of 1 to 7 bar, preferably however of 3 to 5 bar. However, the cleaving-off of a 2,4-dimethoxybenzyl remainder preferably occurs in trifluoroacetic acid in the presence of anisole.

[0025] The cleaving-off of a tert.-butyl- or tert.-butoxycarbonyl remainder preferably occurs by treating with an acid, such as trifluoroacetic acid or hydrochloric acid, or by treating with iodotrimethylsilane, optionally using a solvent, such as methylene chloride, dioxane, methanol, or diethyl ether.

[0026] The cleaving-off of a trifluoroacetyl remainder preferably occurs by treating with an acid such as hydrochloric acid, optionally in the presence of a solvent, such as acetic acid, at temperatures between 50 and 120°C or by treating with sodium hydroxide solution, optionally in the presence of a solvent, such as tetrahydrofuran, at temperatures between 0 and 50°C.

[0027] The cleaving-off of a phthalyl remainder preferably takes place in the presence of hydrazine or a primary of amine, such as methylamine, ethylamine, or n-butylamine, in a solvent, such as methanol, ethanol, isopropanol, toluene/water, or dioxane, at temperatures between 20 and 50°C.

[0028] Furthermore, the resulting compounds of general formula I may, as already referred to above, be separated into their enantiomers and/or diastereomers. Thus, for example, cis-/trans-mixture may be separated into their cis- and trans- isomers, and compounds having at least one optically active carbon atom may be separated into their enantiomers.

[0029] Thus, for example, the resulting cis-/trans- mixtures may be separated by means of chromatography into their cis- and trans-isomers, the resulting compounds of general formula I that occur in racemates, may be separated by means of methods that are known per se (see Allinger, N. L. and Eliel, E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) into their optical antipodes, and compounds of general formula I having at least two asymmetrical carbon atoms based on their physicochemical differences using methods that are known per se, for example, by means of chromatography and/or fractional crystallization, or into their diastereomers, which, if they occur in racemic form, may then be separated into the enantiomers as referred to above.

[0030] The separation of the enantiomers preferably is performed by means of a column separation on chiral phases or by means of recrystallization from an optically active solvent or by means of reaction with an optically active substance that forms salts or derivatives, for example esters or amides, with the racemic compound, for example in particular acids and their activated derivatives or alcohols, and separation of the diastereomeric salt mixture or derivative obtained in this manner, for example on the basis of various solubilities; whereby the free antipodes may be liberated from the pure diastereomeric salts or derivatives through the action of suitable agents. Particularly useful optically active acids are, for example, the D- and L-forms of tartaric acid or dibenzoyltartaric acid, di-o-tolyltartaric acid, malic acid, mandelic acid, camphor sulfonic acid, glutaminic acid, asparaginic acid, or quinic acid. Examples of the optically active alcohol that may be used are (+) or (-) menthol, and examples of the optically active acyl remainder in amides are (+) or (-) menthylloxycarbonyl.

[0031] Moreover, the resulting compounds of formula I may be converted to their salts, in particular for pharmaceutical use into their physiologically compatible salts with inorganic or organic acids. Examples of acids that may be used are hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, methanesulfonic acid, phosphoric acid, fumaric acid, succinic acid, lactic acid, citric acid, tartaric acid, or maleic acid.

[0032] In addition, the resulting novel compounds of formula I that are obtained may, if they contain a carboxy group, then be converted if desired into their salts with inorganic or organic bases, in particular for pharmaceutical use into their physiologically compatible salts. Examples of bases that may be used are sodium hydroxide, potassium hydroxide, arginine, cyclohexylamine, ethanolamine, diethanolamine, and triethanolamine.

[0033] The starting compounds of general formulas III and IV are either known in the literature, or they are obtained by means of processes that are known per se in the literature (see Examples I to VIII).

[0034] For example, a starting compound of general formula III is obtained by reacting a theophyllin derivative that is halogenated in the 8-position with a correspondingly substituted alkyl halogenide.

[0035] As already referred to above, the compounds of the invention of general formula I and their physiologically compatible salts exhibit valuable pharmacological properties, in particular an inhibitory effect on the enzyme DPP-IV.

[0036] The biological properties of the novel compounds were tested as follows:

The ability of the substances and their corresponding salts to inhibit the DPP-IV activity may be demonstrated in a test setup in which an extract of the human colon cancer cell line Caco-2 is used as the source of DPP IV. This cell line was obtained from the American Type Culture Collection (ATCC HTB 37). The differentiation of the cells in order to induce the DPP-IV was carried out in accordance with the description provided by Reiher et al. in an article titled "Increased expression of intestinal cell line Caco-2", which appeared in Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 90, pp. 5757-5761 (1993). The cell extract was obtained from cells solubilized in a buffer (10 mM tris HCl, 0.15 M NaCl, 0.04 TIU aprotinin, 0.5% Nonidet-P40, pH 8.0) by centrifugation at 35.000 g for 30 minutes at 4°C (to remove cell debris).

[0037] The DPP-IV assay was performed as follows:

50 µL substrate solution (AFC; AFC is amido-4-trifluoromethylcoumarin), final concentration 100 µM, was first placed in black microtiter plates. 20 µL assay buffer (final concentrations 50 mM tris HCl pH 7.8, 50 mM NaCl, 1% DMSO) was pipetted in. The reaction was initiated by the addition of 30 µL solubilized Caco-2 protein (final concentration 0.14 µg protein per well). The test substances that were to be investigated typically were added in prediluted form in 20 µL, and the assay buffer volume was then reduced accordingly. The reaction was performed at room temperature, and the incubation time was

## DE 101 17 803 A 1

60 minutes. The fluorescence was then measured in a Victor 1420 Multilabel counter, with the excitation wavelength set at 405 nm and the emission wavelength set at 535 nm. Blank values (corresponding to 0% activity) were obtained in batches without Caco-2 protein (volume replaced by the assay buffer); control values (corresponding to 100% activity) were obtained in batches to which the substance was not added. The effective strengths of the respective test substances, expressed as IC<sub>50</sub> values, were calculated from dose-effect curves, which each had 11 measuring points. The following results were obtained:

Compound (Example no.)	DPP IV inhibition IC <sub>50</sub> [nM]
1 (2)	82
1(6)	230
1(15)	624
1(16)	78
1(19)	2770
1(21)	124
1(25)	56
1(27)	125
1(28)	166
1(30)	2050
1(34)	205
1(35)	95
2(1)	22

[0038] The compounds prepared in accordance with the invention exhibit good tolerability, since, for example after the oral administration of 30 mg/kg of the compound of Example 1(2) to rats, no toxic side effects were observed.

[0039] With regard to the ability to inhibit DPP-IV activity, the compounds of the invention of general formula I and their corresponding pharmaceutically acceptable salts are suitable for affecting those conditions or diseases that can be affected by inhibiting DPP-IV activity. It therefore is to be expected that the compounds of the invention are suitable for preventing or treating diseases or conditions such as diabetes mellitus type I and type II, arthritis, adipositas, allograft transplantation, and osteoporosis caused by calcitonin. Additionally, justified by the role of glucagon-like peptides, for example, GLP-1 and GLP-2 and their association with DPP-IV inhibition, it is expected that the compounds of the invention are suitable, among other things, for achieving a sedative or anxiety-lowering effect, and in addition for favorably affecting catabolic conditions following operations or hormonal stress responses, or for reducing mortality and morbidity following myocardial infarctions. Furthermore, they are suitable for treating all conditions that are related to the above effects and are mediated by GLP-1 or GLP-2. The compounds of the invention are also suitable for use as diuretics or antihypertensives and for preventing and treating acute kidney failure. It is also expected that DPP-IV inhibitors, and therefore also the compounds of the invention, can be used to treat infertility or to improve fertility in human beings or in mammals if this infertility is related to insulin resistance, and in particular to polycystic ovarian syndrome.

[0040] The compounds of the invention may also be used in combination with other active ingredients. Therapeutic agents that are suitable for such a combination include, for example, antidiabetics, such as metformin, sulfonyl ureas (for example, glibenclamid, tolbutamid, glimepiride), nateglinide, repaglinide, thiazolidindione (for example, rosiglitazone, pioglitazone), PPAR-gamma-agonists (for example, GI 262570), alpha-glucosidase inhibitors (for example, acarbose, voglibose), insulin and insulin analogues, GLP-1 and GLP-1 analogues (for example, exendin) or amylin, lipid reducers, such as HMG-CoA reductase inhibitors (for example simvastatin, atorvastatin) or fibrates (for example, bezafibrat, fenofibrat) or active ingredients for treating obesity such as sibutramin or tetrahydrolipstatin.

[0041] The dose needed to achieve a corresponding effect with intravenous administration is advantageously 1 to 100 mg, preferably 1 to 30 mg, and with oral administration it is 1 to 1000 mg, preferably 1 to 100 mg, in each case 1 to 4 times daily. To accomplish this, the compounds of formula I prepared in accordance with the invention may be incorporated, possibly in combination with other active ingredients, together with one or more inert conventional carriers and/or diluents, for example, with cornstarch, lactose, sucrose, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, polyvinylpyrrolidone, citric acid, tartaric acid, water, water/ethanol, water/glycerin, water/sorbitol, water/polyethylene glycol, propylene glycol, cetylstearyl alcohol, carboxymethylcellulose, or fat-containing substances,

# DE 101 17 803 A 1

such as hard fat or suitable mixtures thereof in conventional pharmaceutical preparations such as tablets, coated tablets, capsules, powder, suspensions, or suppositories.

[0042] The following examples will be used to illustrate the invention in greater detail:

## Preparation of the starting compounds

### Example I

#### 1,3-dimethyl-7-benzyl-8-chloroxanthine

[0043] A mixture of 20 g 8-chlorotheophyllin, 150 mL dimethylformamide, 10.2 mL benzyl bromide, and 15.5 mL N-ethyl-diisopropylamine is stirred overnight at room temperature. The reaction mixture is poured onto 600 mL water. The solid is vacuum-filtered, washed with water and diethyl ether, and dried.

Yield: 14.6 g (51% of theoretical)

Melting point: 155°C

R<sub>f</sub> value: 0.84 (silica gel, glacial acetic acid / methanol = 9 : 1)

[0044] Similar to Example I the following compounds are obtained:

- (1) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-chloroxanthine  
Melting point: 104°C  
Mass spectrum (EI): m/z = 282, 284 [M]<sup>+</sup>
- (2) 1,3-dimethyl-7-(2-butyne-1-yl)-8-chloroxanthine  
Melting point: 105-108°C  
R<sub>f</sub> value: 0.55 (silica gel, methylene chloride / methanol = 20 : 1)
- (3) 1,3-dimethyl-7-[(1-cyclopentene-1-yl)methyl]-8-chloroxanthine  
R<sub>f</sub> value: 0.50 (silica gel, methylene chloride / methanol = 20 : 1)
- (4) 1,3-dimethyl-7-(2-thienylmethyl)-8-chloroxanthine  
R<sub>f</sub> value: 0.35 (silica gel, methylene chloride / methanol = 50 : 1)  
Mass spectrum (EI): m/z = 310, 312 [M]<sup>+</sup>
- (5) 1,3-dimethyl-7-(3-fluorobenzyl)-8-chloroxanthine  
R<sub>f</sub> value: 0.60 (silica gel, methylene chloride / methanol = 20 : 1)
- (6) 1,3-dimethyl-7-(2-fluorobenzyl)-8-chloroxanthine  
Mass spectrum (EI): m/z = 322, 324 [M]<sup>+</sup>
- (7) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(cis-3-tert.-butoxycarbonylamino)cyclohexyl-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 446 [M + H]<sup>+</sup>
- (8) 1,3-dimethyl-7-(4-fluorobenzyl)-8-chloroxanthine  
R<sub>f</sub> value: 0.60 (silica gel, methylene chloride / methanol = 20 : 1)
- (9) 1,3-dimethyl-7-(2-butene-1-yl)-8-chloroxanthine  
R<sub>f</sub> value: 0.70 (silica gel, methylene chloride / methanol = 10 : 1)
- (10) 3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-chloroxanthine  
Melting point: 226-228°C  
R<sub>f</sub> value: 0.66 (silica gel, methylene chloride / methanol = 9 : 1)  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 269, 271 [M + H]<sup>+</sup>
- (11) 3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-bromoxanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 313, 315 [M + H]<sup>+</sup>  
R<sub>f</sub> value: 0.48 (silica gel, methylene chloride / methanol = 10 : 1)
- (12) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[3-(tert.-butoxycarbonylamino)-propyl]-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 406 [M+H]<sup>+</sup>

### Example II

#### (R)-1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidine-1-yl]-xanthine

[0045] A mixture of 1 g 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-chloroxanthine, 1.32 g (R)-3-tert.-butoxycarbonylaminopiperidine, 1 mL triethylamine, and 10 mL dimethyl formamide is stirred for two and a half days at 50°C. The reaction mixture is diluted with 100 mL water and then extracted with acetate. The organic phase is dried, concentrated, and the residue is stirred together with diethyl ether. The solid is vacuum-filtered and dried.

Yield: 1.0 g (63% of theoretical)

Melting point: 164°C

R<sub>f</sub> value: 0.36 (aluminum oxide, cyclohexane/acetate = 1 : 1)

[0046] Similar to Example II, the following compounds are obtained:

- (1) (S)-1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidine-1-yl]-xanthine  
Melting point: 164°C  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>) m/z = 445 [M - H]<sup>+</sup>
- (2) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[3-(tert.-butoxycarbonylamino)-hexahydroazepin-1-yl]-xanthine  
Melting point: 154°C

## DE 101 17 803 A 1

Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 459 [M - H]

(3) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[4-(tert.-butoxycarbonylamino)-hexahydroazepin-1-yl]-xanthine

Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 459 [M - H]<sup>+</sup>

R<sub>f</sub> value: 0.67 (silica gel, acetate)

(4) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[3-(tert.-butoxycarbonylamino)-4-methylpiperidine-1-yl]-xanthine

Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 461 [M + H]<sup>+</sup>

R<sub>f</sub> value: 0.88 (silica gel, glacial acetic acid / methanol = 5 : 1)

### Example III

#### 3-(tert.-butoxycarbonylamino)-hexahydroazepin

[0047] 2 g 1-benzyl-3-(tert.-butoxycarbonylamino)-hexahydroazepine in 20 mL methanol is hydrogenated for 24 hours at room temperature and a hydrogen pressure of 3 bar in the presence of 200 mg palladium on activated carbon (10% Pd). The catalyst was then removed by means of vacuum-filtration, and the filtrate was concentrated to a dry substance.

Yield: 1.3 g (90% of theoretical)

Melting point: 78°C

Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 215 [M + H]<sup>+</sup>

[0048] Similar to Example III, the following compounds are obtained:

(1) (S)-3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidine

Melting point: 122°C

Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 201 [M + H]<sup>+</sup>

(2) (R)-3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidine, the starting material, (R)-1-benzyl-3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidine, was prepared in a manner similar to the (S)-enantiomer disclosed in the literature (Moon, Sung-Hwan; Lee, Sujin; Synth. Commun.; 28; 21; 1998; 3919-3926)

Melting point: 119°C

Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 201 [M + H]<sup>+</sup>

(3) 4-(tert.-butoxycarbonylamino)-hexahydroazepin

Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 215 [M + H]<sup>+</sup>

R<sub>f</sub> value: 0.02 (aluminum oxide, cyclohexane/acetate = 1 : 1)

(4) 3-(tert.-butoxycarbonylamino)-4-methylpiperidine

[0049] The crude product is reacted further to obtain the compound of Example II (4).

### Example IV

#### 1-benzyl-3-(tert.-butoxycarbonylamino)-hexahydroazepin

[0050] Prepared by reacting 1-benzyl-3-aminohexahydrobenzazepin with pyrocarboxylic acid-di-tert.-butyl ester

Melting point: 48-50°C

Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 305 [M + H]<sup>+</sup>

[0051] Similar to Example IV, the following compounds are obtained:

(1) 1-benzyl-4-(tert.-butoxycarbonylamino)-hexahydroazepin

Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 305 [M + H]<sup>+</sup>

R<sub>f</sub> value: 0.79 (aluminum oxide, cyclohexane/acetate = 1 : 1)

(2) 3-(tert.-butoxycarbonylamino)-4-methylpyridine

Perform using sodium-bis-(trimethylsilyl)-amide/pyrocarboxylic acid-di-tert.-butyl ester in tetrahydrofuran at 0°C.

R<sub>f</sub> value: 0.45 (silica gel, acetate)

### Example V

#### 1,3-dimethyl-8-(cis-3-tert.-butoxycarbonylamino-cyclohexyl)-xanthine

prepared from the compound of example VI by treating with 4N sodium hydroxide solution in methanol at 100°C in a bomb tube

Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 378 [M + H]<sup>+</sup>

[0052] Similar to Example V the following compound is obtained:

(1) 1,3-dimethyl-8-[3-(tert.-butoxycarbonylamino)propyl]-xanthine

Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 338 [M + H]<sup>+</sup>

# DE 101 17 803 A 1

## Example VI

### 1,3-dimethyl-5-[(cis-3-tert.butyloxycarbonylamino-cyclohexyl)-carbonylamino]-6-aminouracil

prepared from 5,6-diamino-1,3-dimethyluracil and cis-3-tert.-butyloxycarbonylamino-cyclohexanecarboxylic acid in the presence of O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate and N-ethyl-diisopropylamine in dimethylformamide at room temperature

Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 396 [M + H]<sup>+</sup>

[0053] Similar to Example VI, the following compound is obtained:

### (1) 1,3-dimethyl-5-{[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)propyl]carbonylamino}-6-aminouracil

## Example VII

### 1,3-bis-(cyclopropylmethyl)-7-benzyl-8-chloroxanthine

prepared from the compound of the example VIII by reacting with N-chlorosuccinimide in 1,2-dichloroethane under reflux

Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 407, 409 [M + Na]<sup>+</sup>

[0054] Similar to Example VII the following compounds are obtained:

#### (1) 1-methyl-3-(cyclopropylmethyl)-7-benzyl-8-chloroxanthine

Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 345, 347 [M + H]<sup>+</sup>

#### (2) 1,3-diethyl-7-benzyl-8-chloroxanthine

Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 355, 357 [M + Na]<sup>+</sup>

#### (3) 1-methyl-3-ethyl-7-benzyl-8-chloroxanthine

Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 341, 343 [M + Na]<sup>+</sup>

## Example VIII

### 1,3-bis-(cyclopropylmethyl)-7-benzylxanthine

prepared from 7-benzylxanthine by reacting with cyclopropylmethyl bromide in dimethylformamide in the presence of cesium carbonate

Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 351 [M + H]<sup>+</sup>

[0055] Similar to Example VIII the following compounds are obtained:

#### (1) 3-(cyclopropylmethyl)-7-benzylxanthine

Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 297 [M + H]<sup>+</sup>

#### (2) 1,3-diethyl-7-benzyl-xanthine

Performed with calcium carbonate

Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 321 [M + Na]<sup>+</sup>

#### (3) 3-ethyl-7-benzylxanthine

Performed with calcium carbonate

Mass spectrum(ESI<sup>+</sup>): m/z = 293 [M + Na]<sup>+</sup>

## Example IX

### 1-ethyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-bromoxanthine

prepared from 3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-bromoxanthine by reacting with ethyl bromide in the presence of calcium carbonate in dimethylformamide at 70°C

Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 341, 343 [M + H]<sup>+</sup>

Retention time: 1.48 min (HPLC, Multosphere 100FBS, 50 mm, 50% acetonitrile)

[0056] Similar to Example IX the following compounds are obtained:

#### (1) 1-propyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-bromoxanthine

Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 355, 357 [M + H]<sup>+</sup>

#### (2) 1-butyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-bromoxanthine

Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 369, 371 [M + H]<sup>+</sup>

#### (3) 1-(2-propyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-bromoxanthine

Retention time: 2.11 min (HPLC, Multosphere 100FBS, 50 mm, 50% acetonitrile)

#### (4) 1-(2-methylpropyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-bromoxanthine

Retention time: 2.46 min (HPLC, Multosphere 100FBS, 50 mm, 50% acetonitrile)

#### (5) 1-(2-propene-1-yl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-bromoxanthine

## DE 101 17 803 A 1

Retention time: 1.55 min (HPLC, Multosphere 100FBS, 50 mm, 50% acetonitrile)  
 Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 353, 355 [M + H]<sup>+</sup>  
 (6) 1-(2-propyne-1-yl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-bromoxanthine  
 Retention time: 1.20 min (HPLC, Multosphere 100FBS, 50 mm, 50% acetonitrile)  
 Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 351, 353 [M + H]<sup>+</sup>  
 (7) 1-(cyclopropylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-bromoxanthine  
 Retention time: 2.19 min (HPLC, Multosphere 100FBS, 50 mm, 50% acetonitrile)  
 Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 367, 369 [M + H]<sup>+</sup>  
 (8) 1-benzyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-bromoxanthine  
 Retention time: 2.40 min (HPLC, Multosphere 100FBS, 50 mm, 50% acetonitrile)  
 Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 403, 405 [M + H]<sup>+</sup>  
 (9) 1-(2-phenylethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-bromoxanthine  
 Retention time: 3.29 min (HPLC, Multosphere 100FBS, 50 mm, 50% acetonitrile)  
 (10) 1-(3-phenylpropyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-bromoxanthine  
 Retention time: 2.95 min (HPLC, Multosphere 100FBS, 50 mm, 50% acetonitrile)  
 (11) 1-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-bromoxanthine  
 Retention time: 2.35 min (HPLC, Multosphere 100FBS, 50 mm, 20% acetonitrile)  
 (12) 1-(2-methoxyethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-bromoxanthine  
 Retention time: 2.54 min (HPLC, Multosphere 100FBS, 50 mm, 30% acetonitrile)  
 (13) 1-(3-hydroxypropyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-bromoxanthine  
 Retention time: 2.52 min (HPLC, Multosphere 100FBS, 50 mm, 20% acetonitrile)  
 (14) 1-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-bromoxanthine  
 Retention time: 2.73 min (HPLC, Multosphere 100FBS, 50 mm, 5% acetonitrile)  
 (15) 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-bromoxanthine  
 Retention time: 2.79 min (HPLC, Multosphere 100FBS, 50 mm, 5% acetonitrile)  
 (16) 1-methyl-3-(cyclopropylmethyl)-7-benzylxanthine  
 Perform with methyl iodide at room temperature  
 Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 311 [M + H]<sup>+</sup>  
 (17) 1-methyl-3-ethyl-7-benzylxanthine  
 Perform with methyl iodide at room temperature

### Example X

#### 1-benzyl-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-4-methylpiperidine

prepared by the catalytic hydrogenation of 1-benzyl-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-4-methylpyridinium bromide in methanol in the presence of platinum dioxide and at a hydrogen pressure of 4 bar.  
 Mass spectrum (EI): m/z = 304 [M]<sup>+</sup>

### Example XI

#### 1-benzyl-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-4-methylpyridinium bromide

prepared by reacting 3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-4-methylpyridine with benzyl bromide in toluene.  
 Melting point: 200-201°C

### Preparation of the final compounds

#### Example I

#### 1,3-dimethyl-7-benzyl-8-(3-aminopyrrolidine-1-yl)-xanthine

[0057] A mixture of 200 mg 1,3-dimethyl-7-benzyl-8-chloroxanthine, 420 mg 3-aminopyrrolidine dihydrochloride, 0.92 mL triethylamine, and 2 mL dimethylformamide is stirred for 2 days at 50°C. The reaction mixture is diluted with 20 mL water and extracted two times each with 10 mL acetate. The organic phase is washed with saturated sodium chloride solution, dried, and concentrated. The residue is crystallized with diethyl ether / diisopropyl ether (1 : 1). The solid is vacuum-filtered and dried.

Yield: 92 mg (40% of theoretical)

Melting point: 150°C

Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 355 [M + H]<sup>+</sup>

R<sub>f</sub> value: 0.08 (silica gel, glacial acetic acid / methanol / conc. aqueous ammonia = 9 : 1 : 0.1) Similar to Example 1, the following compounds are obtained:

(1) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopyrrolidine-1-yl)-xanthine

Melting point: 119°C

Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 333 [M + H]<sup>+</sup>

R<sub>f</sub> value: 0.07 (silica gel, glacial acetic acid / methanol / conc. aqueous ammonia = 9 : 1 : 0.1)

- (2) 1,3-dimethyl-7-benzyl-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 369 [M + H]<sup>+</sup>  
R<sub>f</sub> value: 0.06 (silica gel, glacial acetic acid / methanol / conc. aqueous ammonia = 9 : 1 : 0.1)
- (3) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[(trans-2-amino-cyclohexyl)amino]-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 361 [M + H]<sup>+</sup>
- (4) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 347 [M + H]<sup>+</sup>
- (5) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(4-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 347 [M + H]<sup>+</sup>
- (6) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[(cis-2-aminocyclohexyl)amino]-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 361 [M + H]<sup>+</sup>
- (7) 1,3-dimethyl-7-(2-butyne-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 331 [M + H]<sup>+</sup>  
R<sub>f</sub> value: 0.08 (silica gel, glacial acetic acid / methanol / conc. aqueous ammonia = 9 : 1 : 0.1)
- (8) 1,3-dimethyl-7-[(1-cyclopentene-1-yl)methyl]-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 359 [M + H]<sup>+</sup>  
R<sub>f</sub> value: 0.09 (silica gel, glacial acetic acid / methanol / conc. aqueous ammonia = 9 : 1 : 0.1)
- (9) 1,3-dimethyl-7-(2-thienylmethyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 375 [M + H]<sup>+</sup>  
R<sub>f</sub> value: 0.08 (silica gel, glacial acetic acid / methanol / conc. aqueous ammonia = 9 : 1 : 0.1)
- (10) 1,3-dimethyl-7-(3-fluorobenzyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 387 [M + H]<sup>+</sup>  
R<sub>f</sub> value: 0.08 (silica gel, glacial acetic acid / methanol / conc. aqueous ammonia = 9 : 1 : 0.1)
- (11) 1,3-dimethyl-7-(2-fluorobenzyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 387 [M + H]<sup>+</sup>  
R<sub>f</sub> value: 0.08 (silica gel, glacial acetic acid / methanol / conc. aqueous ammonia = 9 : 1 : 0.1)
- (12) 1,3-dimethyl-7-(4-fluorobenzyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 387 [M + H]<sup>+</sup>
- (13) 1,3-dimethyl-7-(2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 333 [M + H]<sup>+</sup>
- (14) 1,3-bis-(cyclopropylmethyl)-7-benzyl-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 449 [M + H]<sup>+</sup>
- (15) 3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 333 [M + H]<sup>+</sup>
- (16) 1-ethyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 361 [M + H]<sup>+</sup>
- (17) 1-propyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 375 [M + H]<sup>+</sup>
- (18) 1-butyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 389 [M + H]<sup>+</sup>
- (19) 1-(2-propyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 375 [M + H]<sup>+</sup>
- (20) 1-(2-methylpropyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 389 [M + H]<sup>+</sup>
- (21) 1-(2-propene-1-yl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 373 [M + H]<sup>+</sup>
- (22) 1-(2-propyne-1-yl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 371 [M + H]<sup>+</sup>
- (23) 1-(cyclopropylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 387 [M + H]<sup>+</sup>
- (24) 1-benzyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 423 [M + H]<sup>+</sup>
- (25) 1-(2-phenylethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 437 [M + H]<sup>+</sup>
- (26) 1-(3-phenylpropyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 451 [M + H]<sup>+</sup>
- (27) 1-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 377 [M + H]<sup>+</sup>
- (28) 1-(2-methoxyethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 391 [M + H]<sup>+</sup>
- (29) 1-(3-hydroxypropyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 391 [M + H]<sup>+</sup>
- (30) 1-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 404 [M + H]<sup>+</sup>
- (31) 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 418 [M + H]<sup>+</sup>
- (32) 1-methyl-3-(cyclopropylmethyl)-7-benzyl-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 409 [M + H]<sup>+</sup>

# DE 101 17 803 A 1

- (33) 1,3-diethyl-7-benzyl-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 397 [M + H]<sup>+</sup>  
(34) 1-methyl-3-ethyl-7-benzyl-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 383 [M + H]<sup>+</sup>  
(35) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[N-(2-aminoethyl)-methylamino]-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 321 [M + H]<sup>+</sup>

## Example 2

### (R)-1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine

[0058] 980 mg (R)-1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[3-(tert-butyloxycarbonylamino)-piperidine-1-yl]-xanthine in 12 mL methylene chloride is mixed with 3 mL trifluoroacetic acid and stirred for 2 hours at room temperature. The mixture is then diluted with methylene chloride and adjusted with 1 M sodium hydroxide solution to an alkaline state. The organic phase is separated, dried, and concentrated to produce a dry substance.

Yield: 680 mg (89% of theoretical)

Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 347 [M + H]<sup>+</sup>

R<sub>f</sub> value: 0.20 (aluminum oxide, glacial acetic acid / methanol = 9 : 1)

[0059] Similar to Example 2 the following compounds are obtained:

- (1) (S)-1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 347 [M + H]<sup>+</sup>
- (2) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminoheptahydroazepin-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 361 [M + H]<sup>+</sup>
- (3) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(4-aminoheptahydroazepin-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 361 [M + H]<sup>+</sup>
- (4) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(cis-3-amino-cyclohexyl)-xanthine hydrochloride  
The reaction was performed with hydrochloric acid.  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, 6 mg in 0.5 mL DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C): Characteristic signals at 3.03 ppm (1H, m, H-1) and 3.15 ppm (1H, m, H-3)
- (5) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopropyl)-xanthine  
The reaction was performed with hydrochloric acid.  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 306 [M + H]<sup>+</sup>
- (6) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-amino-4-methylpiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 361 [M + H]<sup>+</sup>

## Example 3

### 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-methylaminopiperidine-1-yl)-xanthine

[0060] 154 mg 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine and 0.032 mL aqueous formaldehyde solution (37 weight percent) in 0.5 mL methanol are mixed with 24 mg sodium boron hydride and stirred at room temperature.

[0061] 0.01 mL formaldehyde solution and 10 mg sodium boron hydride are each added two times, and stirring is continued at room temperature. The reaction mixture is mixed with 1 M sodium hydroxide solution and extracted a number of times with acetate. The organic phases are combined, dried, and concentrated. The residue is purified by means of chromatography over an aluminum oxide column with acetate/methanol.

Yield: 160 mg (25% of theoretical)

Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 361 [M + H]<sup>+</sup>

R<sub>f</sub> value: 0.80 (aluminum oxide, glacial acetic acid / methanol = 4 : 1)

[0062] Similar to Example 3, the following compound is obtained:

- (1) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-dimethylaminopiperidine-1-yl)-xanthine  
Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 375 [M + H]<sup>+</sup>  
R<sub>f</sub> value: 0.65 (aluminum oxide, methylene chloride / methanol = 100 : 1)

## Example 4

### (S)-1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-{3-[(2-cyanopyrrolidine-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidine-1-yl}-xanthine

prepared by reacting the compound of Example 1 (4) with (S)-1-(bromoacetyl)-2-cyano-pyrrolidine in tetrahydrofuran in the presence of triethylamine at room temperature

Melting point: 67-68°C

Mass spectrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 505 [M + Na]<sup>+</sup>



[0063] Similar to the above examples and the other methods disclosed in the literature, the following compounds may also be obtained:

- (1) 7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (2) 1-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (3) 3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (4) 1-ethyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (5) 1-propyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (6) 1-(2-propyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (7) 1-butyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (8) 1-(2-butyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (9) 1-(2-methylpropyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (10) 1-(2-propene-1-yl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (11) 1-(2-propyne-1-yl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (12) 1-cyclopropylmethyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (13) 1-benzyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (14) 1-(2-phenylethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (15) 1-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (16) 1-(2-methoxyethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (17) 1-(2-ethoxyethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (18) 1-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (19) 1-[2-(diethylamino)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (20) 1-[2-(pyrrolidine-1-yl)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (21) 1-[2-(piperidine-1-yl)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (22) 1-[2-(morpholine-4-yl)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (23) 1-[2-(piperazine-1-yl)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (24) 1-[2-(4-methyl-piperazine-1-yl)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (25) 1-(3-hydroxypropyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (26) 1-(3-methoxypropyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (27) 1-(3-ethoxypropyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (28) 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (29) 1-[3-(diethylamino)propyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (30) 1-[3-(pyrrolidine-1-yl)propyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (31) 1-[3-(piperidine-1-yl)propyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (32) 1-[3-(piperazine-1-yl)propyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (33) 1-[3-(morpholine-4-yl)propyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (34) 1-[3-(4-methyl-piperazine-1-yl)propyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (35) 1-(carboxymethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (36) 1-(methoxycarbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (37) 1-(ethoxycarbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (38) 1-(2-carboxyethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (39) 1-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (40) 1-[2-(ethoxycarbonyl)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (41) 1-(aminocarbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (42) 1-(methylaminocarbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (43) 1-(dimethylaminocarbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (44) 1-(pyrrolidine-1-yl-carbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (45) 1-(piperidine-1-yl-carbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (46) 1-(morpholine-4-yl-carbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (47) 1-(cyanomethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (48) 1-(2-cyanoethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (49) 1-methyl-3-ethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (50) 1-methyl-3-propyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (51) 1-methyl-3-(2-propyl)-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (52) 1-methyl-3-butyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (53) 1-methyl-3-(2-butyl)-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (54) 1-methyl-3-(2-methylpropyl)-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (55) 1-methyl-3-(2-propene-1-yl)-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (56) 1-methyl-3-(2-propyne-1-yl)-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (57) 1-methyl-3-cyclopropylmethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (58) 1-methyl-3-benzyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (59) 1-methyl-3-(2-phenylethyl)-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (60) 1-methyl-3-(2-hydroxyethyl)-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (61) 1-methyl-3-(2-methoxyethyl)-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (62) 1-methyl-3-(2-ethoxyethyl)-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (63) 1-methyl-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine

- (64) 1-methyl-3-[2-(diethylamino)ethyl]-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (65) 1-methyl-3-[2-(pyrrolidine-1-yl)ethyl]-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (66) 1-methyl-3-[2-(piperidine-1-yl)ethyl]-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (67) 1-methyl-3-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (68) 1-methyl-3-[2-(piperazine-1-yl)ethyl]-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (69) 1-methyl-3-[2-(4-methyl-piperazine-1-yl)ethyl]-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (70) 1-methyl-3-(3-hydroxypropyl)-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (71) 1-methyl-3-(3-methoxypropyl)-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (72) 1-methyl-3-(3-ethoxypropyl)-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (73) 1-methyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (74) 1-methyl-3-[3-(diethylamino)propyl]-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (75) 1-methyl-3-[3-(pyrrolidine-1-yl)propyl]-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (76) 1-methyl-3-[3-(piperidine-1-yl)propyl]-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (77) 1-methyl-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (78) 1-methyl-3-[3-(piperazine-1-yl)propyl]-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (79) 1-methyl-3-[3-(4-methyl-piperazine-1-yl)propyl]-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (80) 1-methyl-3-(carboxymethyl)-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (81) 1-methyl-3-(methoxycarbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (82) 1-methyl-3-(ethoxycarbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (83) 1-methyl-3-(2-carboxyethyl)-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (84) 1-methyl-3-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (85) 1-methyl-3-[2-(ethoxycarbonyl)ethyl]-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (86) 1-methyl-3-(aminocarbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (87) 1-methyl-3-(methyloaminocarbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (88) 1-methyl-3-(dimethylaminocarbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (89) 1-methyl-3-(pyrrolidine-1-yl-carbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (90) 1-methyl-3-(piperidine-1-yl-carbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (91) 1-methyl-3-(morpholin-4-yl-carbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (92) 1-methyl-3-(cyanomethyl)-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (93) 1-methyl-3-(2-cyanoethyl)-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (94) 1,3,7-trimethyl-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (95) 1,3-dimethyl-7-ethyl-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (96) 1,3-dimethyl-7-propyl-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (97) 1,3-dimethyl-7-(2-propyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (98) 1,3-dimethyl-7-butyl-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (99) 1,3-dimethyl-7-(2-butyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (100) 1,3-dimethyl-7-(2-methylpropyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (101) 1,3-dimethyl-7-pentyl-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (102) 1,3-dimethyl-7-(2-methylbutyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (103) 1,3-dimethyl-7-(3-methylbutyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (104) 1,3-dimethyl-7-(2,2-dimethylpropyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (105) 1,3-dimethyl-7-cyclopropylmethyl-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (106) 1,3-dimethyl-7-[(1-methylcyclopropyl)methyl]-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (107) 1,3-dimethyl-7-[(2-methylcyclopropyl)methyl]-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (108) 1,3-dimethyl-7-cyclobutylmethyl-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (109) 1,3-dimethyl-7-cyclopentylmethyl-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (110) 1,3-dimethyl-7-cyclohexylmethyl-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (111) 1,3-dimethyl-7-[2-(cyclopropyl)ethyl]-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (112) 1,3-dimethyl-7-(2-propene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (113) 1,3-dimethyl-7-(2-methyl-2-propene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (114) 1,3-dimethyl-7-(3-phenyl-2-propene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (115) 1,3-dimethyl-7-(2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (116) 1,3-dimethyl-7-(4,4,4-trifluoro-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (117) 1,3-dimethyl-7-(3-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (118) 1,3-dimethyl-7-(2-chloro-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (119) 1,3-dimethyl-7-(2-bromo-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (120) 1,3-dimethyl-7-(3-chloro-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (121) 1,3-dimethyl-7-(3-bromo-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (122) 1,3-dimethyl-7-(2-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (123) 1,3-dimethyl-7-(2,3-dimethyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (124) 1,3-dimethyl-7-(3-trifluoromethyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (125) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-3-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (126) 1,3-dimethyl-7-[(2-methyl-1-cyclopentene-1-yl)methyl]-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (127) 1,3-dimethyl-7-(1-cyclohexene-1-yl-methyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (128) 1,3-dimethyl-7-[2-(1-cyclopentene-1-yl)ethyl]-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (129) 1,3-dimethyl-7-(2-propyne-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine

- (130) 1,3-dimethyl-7-(3-butyne-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (131) 1,3-dimethyl-7-(4-fluorobenzyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (132) 1,3-dimethyl-7-(2-chlorobenzyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (133) 1,3-dimethyl-7-(3-chlorobenzyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (134) 1,3-dimethyl-7-(4-chlorobenzyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (135) 1,3-dimethyl-7-(2-bromobenzyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (136) 1,3-dimethyl-7-(3-bromobenzyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (137) 1,3-dimethyl-7-(4-bromobenzyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (138) 1,3-dimethyl-7-(2-methylbenzyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (139) 1,3-dimethyl-7-(3-methylbenzyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (140) 1,3-dimethyl-7-(4-methylbenzyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (141) 1,3-dimethyl-7-(2-methoxybenzyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (142) 1,3-dimethyl-7-(3-methoxybenzyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (143) 1,3-dimethyl-7-(4-methoxybenzyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (144) 1,3-dimethyl-7-(2-phenylethyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (145) 1,3-dimethyl-7-(3-phenylpropyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (146) 1,3-dimethyl-7-(2-furanylmethyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (147) 1,3-dimethyl-7-(3-furanylmethyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (148) 1,3-dimethyl-7-(3-thienylmethyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (149) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-methylaminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (150) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-ethylaminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (151) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-dimethylaminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (152) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-diethylaminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (153) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-{3-[(2-hydroxyethyl)amino]-piperidine-1-yl}-xanthine  
 (154) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-{3-[N-methyl-N-(2-hydroxyethyl)-amino]-piperidine-1-yl}-xanthine  
 (155) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]-piperidine-1-yl}-xanthine  
 (156) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-{3-[N-methyl-N-(3-hydroxypropyl)-amino]-piperidine-1-yl}-xanthine  
 (157) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-{3-[(carboxymethyl)amino]piperidine-1-yl}-xanthine  
 (158) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-{3-[(methoxycarbonylmethyl)amino]-piperidine-1-yl}-xanthine  
 (159) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-{3-[(ethoxycarbonylmethyl)amino]-piperidine-1-yl}-xanthine  
 (160) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-{3-[N-methyl-N-(methoxycarbonylmethyl)-amino]piperidine-1-yl}-xanthine  
 (161) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-{3-[N-methyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amino]piperidine-1-yl}-xanthine  
 (162) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-{3-[(2-carboxyethyl)amino]piperidine-1-yl}-xanthine  
 (163) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-{3-[(2-methoxycarbonyl)ethyl]-amino}-piperidine-1-yl}-xanthine  
 (164) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-{3-[(2-ethoxycarbonyl)ethyl]amino}-piperidine-1-yl}-xanthine  
 (165) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-{3-[N-methyl-N-(2-(methoxycarbonyl)-ethyl)-amino]-piperidine-1-yl}-xanthine  
 (166) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-{3-[N-methyl-N-(2-(ethoxycarbonyl)-ethyl)-amino]-piperidine-1-yl}-xanthine  
 (167) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-{3-[(aminocarbonylmethyl)amino]-piperidine-1-yl}-xanthine  
 (168) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-{3-[(methylaminocarbonylmethyl)-amino]piperidine-1-yl}-xanthine  
 (169) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-{3-[(dimethylaminocarbonylmethyl)-amino]-piperidine-1-yl}-xanthine  
 (170) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-{3-[(ethylaminocarbonylmethyl)-amino]-piperidine-1-yl}-xanthine  
 (171) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-{3-[(diethylaminocarbonylmethyl)-amino]-piperidine-1-yl}-xanthine  
 (172) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-{3-[(pyrrolidine-1-ylcarbonylmethyl)-amino]piperidine-1-yl}-xanthine  
 (173) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-{3-[(2-cyanopyrrolidine-1-yl-carbonylmethyl)amino]piperidine-1-yl}-xanthine  
 (174) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-{3-[(4-cyanothiazolidine-3-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidine-1-yl}-xanthine  
 (175) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-{3-[(2-aminocarbonylpyrrolidine-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidine-1-yl}-xanthine  
 (176) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-{3-[(2-carboxypyrrolidine-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidine-1-yl}-xanthine  
 (177) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-{3-[(2-methoxycarbonylpyrrolidine-1-ylcarbonylmethyl)amino]piperidine-1-yl}-xanthine  
 (178) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-{3-[(piperidine-1-ylcarbonylmethyl)-amino]-piperidine-1-yl}-xanthine  
 (179) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-{3-[(morpholine-4-ylcarbonylmethyl)-amino]piperidine-1-yl}-xanthine

- (180) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(2-methyl-3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (181) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-methyl-3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (182) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(4-methyl-3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (183) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(5-methyl-3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (184) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(6-methyl-3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (185) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(2-amino-8-aza-bicyclo [3.2.1] oct-8-yl)-xanthine
- (186) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(6-amino-2-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-xanthine
- (187) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-amino-cyclopentyl)-xanthine
- (188) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-methylamino-cyclohexyl)-xanthine
- (189) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-ethylamino-cyclohexyl)-xanthine
- (190) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-dimethylamino-cyclohexyl)-xanthine
- (191) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-diethylamino-cyclohexyl)-xanthine
- (192) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(4-amino-cyclohexyl)-xanthine
- (193) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[(3-amino-cyclohexyl)aminoxanthine
- (194) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[(2-amino-cyclopentyl)amino]-xanthine
- (195) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[(3-amino-cyclopentyl)amino]-xanthine
- (196) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[(2-amino-cyclobutyl)amino]-xanthine
- (197) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[(3-amino-cyclobutyl)amino]-xanthine
- (198) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[(2-amino-cyclopropyl)amino]-xanthine
- (200) 1-[2-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (201) 1-[2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (202) 1-[2-(4-ethoxyphenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (203) 1-(2-{4-[(carboxymethyl)oxy]-phenyl}-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (204) 1-(2-{4-[(methoxycarbonyl)methyloxy]-phenyl}-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (205) 1-[2-(3-hydroxyphenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (206) 1-[2-(2-fluoro-5-hydroxyphenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (207) 1-[2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (208) 1-(2-[3-(carboxymethyloxy)-phenyl]-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (209) 1-(2-{3-[(ethoxycarbonyl)methyloxy]-phenyl}-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (210) 1-[2-(2-hydroxyphenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (211) 1-[2-(2-methoxyphenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (212) 1-(2-[2-(carboxymethyloxy)-phenyl]-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (213) 1-(2-{2-[(methoxycarbonyl)methyloxy]-phenyl}-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (214) 1-[2-(4-methyl-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (215) 1-[2-(4-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (216) 1-[2-(4-carboxyphenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (217) 1-(2-[4-(methoxycarbonyl)-phenyl]-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (218) 1-(2-[4-(carboxymethyl)-phenyl]-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (219) 1-(2-{4-[(methoxycarbonyl)methyl]-phenyl}-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (220) 1-(2-[4-(2-carboxyethyl)-phenyl]-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (221) 1-(2-{4-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl}-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (222) 1-[2-(3-methyl-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (223) 1-[2-(3-carboxyphenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (224) 1-(2-[3-(ethoxycarbonyl)-phenyl]-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (225) 1-(2-[3-(carboxymethyl)-phenyl]-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (226) 1-(2-{3-[(methoxycarbonyl)methyl]-phenyl}-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (227) 1-(2-[3-(2-carboxyethyl)-phenyl]-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine
- (228) 1-(2-{3-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl}-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine

- (229) 1-[2-(2-methyl-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (230) 1-[2-(2-carboxyphenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (231) 1-[2-[2-(methoxycarbonyl)-phenyl]-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (232) 1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (233) 1-[2-(4-chlorophenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (234) 1-[2-(4-bromophenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (235) 1-[2-(4-cyanophenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (236) 1-[2-(4-trifluoromethoxyphenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (237) 1-[2-(4-methylsulfonylphenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (238) 1-[2-(4-methylsulfinylphenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (239) 1-[2-(4-methylsulfonylphenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (240) 1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (241) 1-[2-(4-aminophenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (242) 1-[2-{4-[(methylcarbonyl)amino]-phenyl}-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (243) 1-[2-{4-[(methylsulfonyl)aminophenyl]-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (244) 1-[2-(3-nitro-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (245) 1-[2-[4-(aminocarbonyl)-phenyl]-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (246) 1-[2-[4-(methylaminocarbonyl)-phenyl]-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (247) 1-[2-[4-(dimethylaminocarbonyl)-phenyl]-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (248) 1-[2-[4-(aminosulfonyl)-phenyl]-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (249) 1-[2-[4-(methylaminosulfonyl)-phenyl]-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (250) 1-[2-[4-(dimethylaminosulfonyl)-phenyl]-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (251) 1-(3-carboxypropyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (252) 1-[3-(methoxycarbonyl)-propyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (253) 1-[3-(ethoxycarbonyl)-propyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (254) 1-[2-(3,4-dimethyl-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (255) 1-[2-(2-fluoro-5-chlorophenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (256) 1-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (257) 1-[2-(naphthalene-2-yl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (258) 1-[2-(pyridine-3-yl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (259) 1-[4-phenylbutyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (260) 1-methyl-3-(3-phenylpropyl)-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (261) 1-methyl-3-(3-carboxypropyl)-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (262) 1-methyl-3-[3-(methoxycarbonyl)-propyl]-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (263) 1-methyl-3-[3-(ethoxycarbonyl)-propyl]-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine  
 (264) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-amino-1-methylprop-1-yl)-xanthine  
 (265) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-amino-1,1-dimethyl-prop-1-yl)-xanthine  
 (266) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-amino-1-methyl-but-1-yl)-xanthine  
 (267) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[1-(2-amino-ethyl)-cyclopropyl]-xanthine  
 (268) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[1-(aminomethyl)-cyclopentylmethyl]-xanthine  
 (269) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[2-(aminomethyl)-cyclopropyl]-xanthine  
 (270) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[2-(aminomethyl)-cyclopentyl]-xanthine  
 (271) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(2-amino-cyclopropylmethyl)-xanthine  
 (272) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[(piperidine-3-yl)methyl]-xanthine  
 (273) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[2-(pyrrolidine-2-yl)-ethyl]-xanthine  
 (274) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[N-(2-amino-ethyl)-N-ethyl-amino]-xanthine  
 (275) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[N-(2-amino-ethyl)-N-isopropylamino]-xanthine  
 (276) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[N-(2-amino-ethyl)-N-cyclopropylamino]-xanthine  
 (277) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[N-(2-amino-ethyl)-N-cyclopropylmethylamino]-xanthine  
 (278) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[N-(2-amino-ethyl)-N-phenylamino]-xanthine  
 (279) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[N-(2-amino-ethyl)-N-benzylamino]-xanthine  
 (280) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[N-(2-amino-1-methyl-ethyl)-N-methylamino]-xanthine

## DE 101 17 803 A 1

- (281) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[N-(2-aminoprop-1-yl)-N-methylamino]-xanthine
- (282) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[N-(2-amino-1-methyl-prop-1-yl)-N-methylamino]-xanthine
- (283) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[N-(2-amino-2-methylpropyl)-N-methylamino]-xanthine
- (284) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[N-(1-aminocyclopropylmethyl)-N-methylamino]-xanthine
- (285) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[N-(2-amino-cyclopropyl)-N-methylamino]-xanthine
- (286) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[N-(2-amino-cyclobutyl)-N-methylamino]-xanthine
- (287) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[N-(2-amino-cyclopentyl)-N-methylamino]-xanthine
- (288) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[N-(2-aminocyclohexyl)-N-methylamino]-xanthine
- (289) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[N-(pyrrolidine-2-yl)methyl]-N-methylamino]-xanthine
- (290) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[N-(pyrrolidine-3-yl)-N-methylamino]-xanthine
- (291) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[N-(piperidine-3-yl)-N-methylamino]-xanthine

### Example 4

Coated tablets containing 75 mg active ingredient

1 coated table core contains:

Active ingredient	75.0 mg
Calcium phosphate	93.0 mg
Cornstarch	35.5 mg
Polyvinylpyrrolidone	10.0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	15.0 mg
Magnesium stearate	<u>1.5 mg</u>
	230.0 mg

### Preparation

[0064] The active substance is mixed with calcium phosphate, cornstarch, polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethylcellulose, and half of the indicated quantity of magnesium stearate. Tablets having a diameter of approximately 13 mm are prepared on a tableting machine; these tablets are rubbed through a screen having a 1.5 mm screen opening and mixed with the remaining amount of magnesium stearate. This granulate is compressed into tablets having the desired shape on the tableting machine.

Core weight: 230 mg

Die: 9 mm, curved

[0065] The coated-tablet cores prepared in this manner are coated with a film that mainly consists of hydroxypropylmethylcellulose. The finished coated tablets are polished with beeswax.

Coated tablet weight: 245 mg

### Example 5

Tablets containing 100 mg active ingredient

### Composition

1 tablet contains:

Active ingredient	100.0 mg
Lactose	0.0 mg
Cornstarch	4.0 mg
Polyvinylpyrrolidone	4.0 mg
Magnesium stearate	<u>2.0 mg</u>
	220.0 mg

### Preparation method

[0066] The active ingredient, lactose, and starch are mixed and uniformly moistened with an aqueous solution of polyvinylpyrrolidone. After the moist mass has been screened (2.0 mm mesh opening) and dried in a tray dryer at 50°C, the screening is repeated (1.5 mm mesh opening), and the lubricant is mixed in. A ready-to-compress mixture is processed into tablets.

Tablet weight: 220 mg

Diameter: 10 mm, biplanar with facet on both sides and a score line on one side.

## DE 101 17 803 A 1

### Example 6

Tablets containing 150 mg active ingredient

#### Composition

1 tablet contains:

Active ingredient	150.0 mg
Lactose powder	89.0 mg
Cornstarch	40.0 mg
Colloidal silica gel acid	10.0 mg
Polyvinylpyrrolidone	10.0 mg
Magnesium stearate	<u>1.0 mg</u>
	300.0 mg

#### Preparation

[0067] The active ingredient mixed with lactose, cornstarch, and silicic acid is moistened with a 20% aqueous polyvinylpyrrolidone solution and forced through a screen having a 1.5 mm mesh opening.

[0068] The granulate, which is dried at 45°C, once again is rubbed through the same screen and mixed with the stated quantity of magnesium stearate. Tablets are pressed out of the mixture.

Tablet weight: 300 mg

Die: 10 mm, flat

### Example 7

Hard gelatin capsules with 150 mg active ingredient

1 capsule contains:

Active ingredient	150.0 mg
Cornstarch, dried	approx. 180.0 mg
Lactose powder.	approx. 87.0 mg
Magnesium stearate	<u>3.0 mg</u>
approx.	420.0 mg

#### Preparation

[0069] The active ingredient is mixed with the excipients, forced through a screen having a 0.75 mm mesh opening, and mixed in a suitable apparatus until a homogeneous condition is achieved. The final mixture is filled into size-1 hard gelatin capsules.

Capsule contents: approx. 320 mg

Capsule shell: Hard gelatin capsule size 1.

### Example 8

Suppositories containing 150 mg active ingredient

1 suppository contains:

Active ingredient	150.0 mg
Polyethylene glycol 1500	550.0 mg
Polyethylene glycol 6000	460.0 mg
Polyoxyethylene sorbitan monostearate	<u>840.0 mg</u>
	2000.0 mg

#### Preparation

[0070] After the suppository material has been melted, the active ingredient is homogeneously incorporated into the melt, and the melt is poured into precooled molds.

# DE 101 17 803 A 1

## Example 9

Suspension containing 50 mg active ingredient

[0071] 100 mL suspension contains:

Active ingredient	1.00 g
Carboxymethylcellulose Na salt	0.10 g
p-hydroxybenzoic acid methyl ester	0.05 g
p-hydroxybenzoic acid propyl ester	0.01 g
Sucrose	10.00 g
Glycerin	5.00 g
Sorbitol solution 70%	20.00 g
Fragrance	0.30 g
Water, dist.	to make 100 mL

## Preparation

[0072] Distilled water is heated to 70°C. In it, while stirring, p-hydroxybenzoic acid methyl ester and propyl ester as well as glycerin and carboxymethylcellulose sodium salt are dissolved. The mixture is cooled to room temperature, and while stirring the active ingredient is added and dispersed to a homogeneous condition. After the sugar, the sorbitol solution, and the fragrance have been added and dissolved, the suspension is evacuated while stirring to remove any air that may be present.  
5 mL suspension contains 50 mg active ingredient.

## Example 10

Ampoules containing 10 mg active ingredient

## Composition

Active ingredient	10.0 mg
0.01 n hydrochloric acid with suff. quant.	
double-dist. water to make	2.0 mL

## Preparation

[0073] The active substance is dissolved in the required quantity of 0.01 n HCl, adjusted to an isotonic condition with sodium chloride, sterile-filtered, and filled into 2 mL ampoules.

## Example 11

Ampoules containing 50 mg active ingredient

## Composition

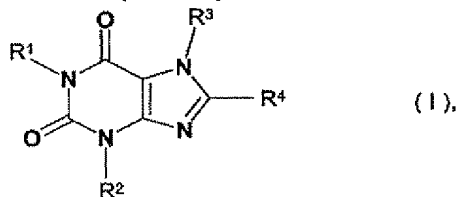
Active ingredient	50.0 mg
0.01 n hydrochloric acid with suff. quant.	
double-distilled water to make	10.0 mL

## Preparation

[0074] The active substance is dissolved in the required quantity of 0.01 n HCl, adjusted to an isotonic condition with sodium chloride, sterile-filtered, and filled into 10 mL ampoules.

## Patent claims

1. Compounds of general formula





in which

R<sup>1</sup> means a hydrogen atom,

a C<sub>1-6</sub>-alkyl group,

a C<sub>1-6</sub>-alkyl group substituted by an R<sub>a</sub> group, where

R<sub>a</sub> means a C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl, heteroaryl, cyano, carboxy, C<sub>1-3</sub>-alkoxy-carbonyl, aminocarbonyl, C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl, di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl, pyrrolidine-1-ylcarbonyl, piperidine-1-ylcarbonyl, morpholine-4-ylcarbonyl, piperazine-1-ylcarbonyl, 4-methylpiperazine-1-ylcarbonyl, or 4-ethylpiperazine-1-ylcarbonyl group,

a C<sub>1-6</sub>-alkyl group substituted by a phenyl group, where the phenyl ring is substituted by the groups R<sup>10</sup> to R<sup>14</sup> and

R<sup>10</sup> means a hydrogen atom,

a fluorine, chlorine, bromine, or iodine atom,

a C<sub>1-3</sub>-alkyl, hydroxy, or C<sub>1-3</sub>-alkoxy group,

a nitro, amino, C<sub>1-3</sub>-alkylamino, di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino, pyrrolidine-1-yl, piperidine-1-yl, morpholine-4-yl, piperazine-1-yl, 4-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-piperazine-1-yl, C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, aryl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino, C<sub>1-3</sub>-alkyloxycarbonylamino, C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, or aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylamino group,

an N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino, N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-arylcarbonylamino, N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino, N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyloxycarbonylamino, N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylamino, N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aryl-sulfonylamino, or N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aryl-sulfonylamino group,

a cyano, carboxy, C<sub>1-3</sub>-alkyloxycarbonyl, aminocarbonyl, C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl, di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl, pyrrolidine-1-yl-carbonyl, piperidine-1-yl-carbonyl, morpholine-4-yl-carbonyl, piperazine-1-yl-carbonyl, or 4-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-piperazine-1-yl-carbonyl group,

a C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl or an arylcarbonyl group,

one carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-alkyloxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, cyano-C<sub>1-3</sub>-alkyl, aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, pyrrolidine-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, piperidine-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, morpholine-4-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, piperazine-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, or 4-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-piperazine-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl group,

a carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, C<sub>1-3</sub>-alkyloxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, cyano-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, pyrrolidine-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, piperidine-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, morpholine-4-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, piperazine-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, or 4-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-piperazine-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy group,

a hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-pyrrolidine-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, piperidine-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, morpholine-4-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, piperazine-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, 4-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-piperazine-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl group,

a hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, C<sub>1-3</sub>-alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, amino-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, amino-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, pyrrolidine-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, piperidine-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, morpholine-4-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, piperazine-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy, 4-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-piperazine-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy group,

a mercapto, C<sub>1-3</sub>-alkylsulfenyl, C<sub>1-3</sub>-alkylsulfinyl, C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonyl, C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonyloxy, trifluoromethylsulfenyl, trifluoromethylsulfinyl, or trifluoromethylsulfonyl group,

a sulfo, aminosulfonyl, C<sub>1-3</sub>-alkylaminosulfonyl, di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminosulfonyl, pyrrolidine-1-yl-sulfonyl, piperidine-1-yl-sulfonyl, morpholine-4-yl-sulfonyl, piperazine-1-yl-sulfonyl, or 4-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-piperazine-1-yl-sulfonyl group,

a methyl or methoxy group substituted by 1 to 3 fluorine atoms,

an ethyl or ethoxy group substituted by 1 to 5 fluorine atoms,

a C<sub>2-4</sub>-alkenyl or C<sub>2-4</sub>-alkinyl group,

a 2-propene-1-yloxy or 2-propyne-1-yloxy group,

a C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl or C<sub>3-6</sub>-cycloalkoxy group,

a C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, or C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy group or

an aryl, aryloxy, aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, or aryl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy group,

R<sup>11</sup> and R<sup>12</sup>, which may be identical or different, each mean a hydrogen atom, a fluorine, chlorine, bromine, or iodine atom, a C<sub>1-3</sub>-alkyltrifluoromethyl, hydroxy, or C<sub>1-3</sub>-alkoxy group or a cyano group, or

R<sup>11</sup> together with R<sup>12</sup>, if these remainders are bonded to adjacent carbon atoms, also mean a methylenedioxy, linear C<sub>3-5</sub>-alkylene,

-CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH=N-, or -CH=CH-N=CH- group, and

R<sup>13</sup> and R<sup>14</sup>, which may be identical or different, each mean a hydrogen atom, a fluorine, chlorine, or bromine atom, a trifluoromethyl, C<sub>1-3</sub>-alkyl or C<sub>1-3</sub>-alkoxy group,

a C<sub>2-6</sub>-alkyl group substituted by an R<sub>b</sub> group, where

R<sub>b</sub> is isolated from the ring nitrogen atom by at least two carbon atoms, and

R<sub>b</sub> means a hydroxy, C<sub>1-3</sub>-alkoxy, amino, C<sub>1-3</sub>-alkylamino, di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino, pyrrolidine-1-yl, piperidine-1-yl, morpholine-4-yl, piperazine-1-yl, 4-methylpiperazine-1-yl, or 4-ethylpiperazine-1-yl group,

a C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl group, or

a C<sub>3-4</sub>-alkenyl or C<sub>3-4</sub>-alkinyl group, where the multiple bond is isolated from the ring nitrogen atom by at least one carbon atom,

R<sup>2</sup> means a hydrogen atom,

a C<sub>1-6</sub>-alkyl group,

a C<sub>1-6</sub>-alkyl group substituted by a phenyl group, where the phenyl ring is substituted by the groups R<sup>10</sup> to R<sup>14</sup>, and R<sup>10</sup> to R<sup>14</sup> are defined as stated above,

a C<sub>1-6</sub>-alkyl group substituted by an R<sub>a</sub> group, where

$R_a$  means a  $C_{3-7}$ -cycloalkyl, heteroaryl, cyano, carboxy,  $C_{1-3}$ -alkoxy-carbonyl, aminocarbonyl,  $C_{1-3}$ -alkyl-aminocarbonyl, or di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl, pyrrolidine-1-ylcarbonyl, piperidine-1-ylcarbonyl, morpholine-4-ylcarbonyl, piperazine-1-ylcarbonyl, 4-methylpiperazine-1-ylcarbonyl, or 4-ethylpiperazine-1-ylcarbonyl group,  
a  $C_{2-6}$ -alkyl group substituted by an  $R_b$  group, where  
 $R_b$  is isolated from the ring nitrogen atom by at least two carbon atoms, and  
 $R_b$  means a hydroxy,  $C_{1-3}$ -alkoxy, amino,  $C_{1-3}$ -alkylamino, di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino, pyrrolidine-1-yl, piperidine-1-yl, morpholine-4-yl, piperazine-1-yl, 4-methylpiperazine-1-yl, or 4-ethylpiperazine-1-yl group, a  $C_{3-6}$ -cycloalkyl group, or  
a  $C_{3-4}$ -alkenyl or  $C_{3-4}$ -alkinyl group, where the multiple bond is isolated from the ring nitrogen atom by at least one carbon atom,  
 $R^3$  means a  $C_{1-6}$ -alkyl group,  
a  $C_{1-6}$ -alkyl group substituted by an  $R_c$  group, where  
 $R_c$  means a  $C_{3-7}$ -cycloalkyl group optionally substituted by a  $C_{1-3}$ -alkyl group,  
a  $C_{3-7}$ -cycloalkenyl group optionally substituted by a  $C_{1-3}$ -alkyl group, or  
means an aryl or heteroaryl group,  
a linear or branched  $C_{3-8}$ -alkenyl group, in which the double bond is isolated from the ring nitrogen atom by at least one carbon atom,  
a linear or branched  $C_{3-6}$ -alkenyl group that is substituted by a chlorine or bromine atom, an aryl or trifluoromethyl group, and in which the double bond is isolated from the ring nitrogen atom by at least one carbon atom,  
or a linear or branched  $C_{3-6}$ -alkinyl group, in which the triple bond is isolated from the ring nitrogen atom by at least one carbon atom,  
and  
 $R^4$  means an azetidine-1-yl or pyrrolidine-1-yl group, which in the 3-position is substituted by an  $R_cNR_d$  group and which also may be substituted by one or two  $C_{1-3}$ -alkyl groups, where  
 $R_c$  means a hydrogen atom or a  $C_{1-3}$ -alkyl group, and  
 $R_d$  means a hydrogen atom, a  $C_{1-3}$ -alkyl group, an  $R_f$ - $C_{1-3}$ -alkyl group, or an  $R_g$ - $C_{2-3}$ -alkyl group, where  
 $R_f$  means a carboxy,  $C_{1-3}$ -alkoxycarbonyl, aminocarbonyl,  $C_{1-3}$ -alkylaminocarbonyl, di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl, pyrrolidine-1-ylcarbonyl, 2-cyanopyrrolidine-1-ylcarbonyl, 2-carboxypyrrolidine-1-ylcarbonyl, 2-methoxycarbonylpyrrolidine-1-ylcarbonyl, 2-ethoxycarbonylpyrrolidine-1-ylcarbonyl, 2-aminocarbonylpyrrolidine-1-ylcarbonyl, 4-carboxythiazolidine-3-ylcarbonyl, 4-carboxythiazolidine-3-ylcarbonyl, 4-methoxycarbonylthiazolidine-3-ylcarbonyl, 4-ethoxycarbonylthiazolidine-3-ylcarbonyl, 4-aminocarbonylthiazolidine-3-ylcarbonyl, piperidine-1-ylcarbonyl, morpholine-4-ylcarbonyl, piperazine-1-ylcarbonyl, 4-methylpiperazine-1-ylcarbonyl, or 4-ethylpiperazine-1-ylcarbonyl group, and  
 $R_g$ , which is separated by at least two carbon atoms from the nitrogen atom of the  $R_cNR_d$  group, means a hydroxy, methoxy, or ethoxy group,  
a piperidine-1-yl or hexahydroazepine-1-yl group, which in the 3-position or in the 4-position is substituted by an  $R_cNR_d$  group and which also may be substituted by one or two  $C_{1-3}$ -alkyl groups, where  $R_c$  and  $R_d$  are defined as stated above,  
a piperidine-1-yl or hexahydroazepine-1-yl group, that is substituted in the 3-position by an amino,  $C_{1-3}$ -alkylamino, or di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino group and in which in each case two hydrogen atoms are substituted on the carbon backbone of the piperidine-1-yl or hexahydroazepine-1-yl group by a linear alkylene bridge, where said bridge contains 2 to 5 carbon atoms if the two hydrogen atoms are located at the same carbon atom, or 1 to 4 carbon atoms if the hydrogen atoms are located on adjacent carbon atoms, or 1 to 4 carbon atoms if the hydrogen atoms are located on carbon atoms that are separated by one atom, or 1 to 3 carbon atoms if the two hydrogen atoms are located at carbon atoms that are separated by two atoms,  
a  $C_{3-7}$ -cycloalkyl group substituted by an amino,  $C_{1-3}$ -alkylamino, or di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino group, a  $C_{3-7}$ -cycloalkylamino, or N- $(C_{1-3}$ -alkyl)- $C_{3-7}$ -cycloalkylamino group substituted in the cycloalkyl part by an amino,  $C_{1-3}$ -alkylamino, or di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino group, where the two nitrogen atoms on the cycloalkyl part are separated from each other by at least two carbon atoms,  
an amino group substituted by the remainders  $R^{15}$  and  $R^{16}$ , in which  
 $R^{15}$  means a  $C_{1-6}$ -alkyl group, a  $C_{3-6}$ -cycloalkyl,  $C_{3-6}$ -cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl, aryl, or aryl- $C_{1-3}$ -alkyl group, and  
 $R^{16}$  represents an  $R^{17}$ - $C_{2-3}$ -alkyl group, where the  $C_{2-3}$ -alkyl part is linear and may be substituted by one to four  $C_{1-3}$ -alkyl groups, which may be identical or different, and  
 $R^{17}$  means an amino,  $C_{1-3}$ -alkylamino, or di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino group, where, if  $R^3$  means a methyl group,  $R^{17}$  must not represent a di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino group,  
an amino group substituted by the remainders  $R^{15}$  and  $R^{18}$ , in which  
 $R^{15}$  is defined as stated above, and  $R^{18}$  represents a  $C_{3-6}$ -cycloalkyl-methyl group that is substituted in the 1-position of the cycloalkyl remainder by  $R^{19}$  or a  $C_{3-6}$ -cycloalkyl group substituted in the 1-position by an  $R^{19}$ -CH<sub>2</sub>- group, where  $R^{19}$  represents an amino,  $C_{1-3}$ -alkylamino, or di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino group,  
an amino group substituted by the remainders  $R^{15}$  and  $R^{20}$ , in which  
 $R^{15}$  is defined as stated above and  $R^{20}$  represents an azetidine-3-yl, azetidine-2-ylmethyl, azetidine-3-ylmethyl, pyrrolidine-3-yl, pyrrolidine-2-ylmethyl, pyrrolidine-3-ylmethyl, piperidine-3-yl, piperidine-4-yl, piperidine-2-ylmethyl, piperidine-3-ylmethyl, or piperidine-4-ylmethyl group, where the remainders referred to for  $R^{20}$  may be substituted in each case by one or two  $C_{1-3}$ -alkyl groups,

an  $R^{17}$ - $C_{3-4}$ -alkyl group, in which the  $C_{3-4}$ -alkyl part is linear and is substituted by the remainder  $R^{15}$  and may additionally be substituted by one or two  $C_{1-3}$ -alkyl groups, where  $R^{15}$  and  $R^{17}$  are defined as stated above,  
 a  $C_{3-6}$ -cycloalkyl- $CH_2CH_2$ - group substituted in the 1-position of the cycloalkyl remainder by  $R^{19}$ , a  $C_{3-6}$ -cycloalkyl- $CH_2$ - group substituted in the 1-position of the cycloalkyl remainder by an  $R^{19}$ - $CH_2$  group, or a  $C_{3-6}$ -cycloalkyl group substituted in the 1-position by an  $R^{19}$ - $CH_2CH_2$  group, where  $R^{19}$  is defined as stated above,  
 a  $C_{3-6}$ -cycloalkylmethyl group substituted in the 2-position of the cycloalkyl residue by  $R^{19}$  or a  $C_{3-6}$ -cycloalkyl group substituted in the 2-position by an  $R^{19}$ - $CH_2$  group, where  $R^{19}$  is defined as stated above,  
 or an azetidine-2-yl- $C_{1-2}$ -alkyl, azetidine-3-yl- $C_{1-2}$ -alkyl, pyrrolidine-2-yl- $C_{1-2}$ -alkyl, pyrrolidine-3-yl, pyrrolidine-3-yl- $C_{1-2}$ -alkyl, piperidine-2-yl- $C_{1-2}$ -alkyl, piperidine-3-yl, piperidine-3-yl- $C_{1-2}$ -alkyl, piperidine-4-yl, or piperidine-4-yl- $C_{1-2}$ -alkyl group, where the groups referred to above may each be substituted by one or two  $C_{1-3}$ -alkyl groups,  
 where the aryl groups referred to in the definition of the above remainders are phenyl groups that may be monosubstituted or disubstituted independently of each other by  $R_h$ , where the substituents may be identical or different, and  $R_h$  represents a fluorine, chlorine, bromine, or iodine atom, a trifluoromethyl,  $C_{1-3}$ -alkyl, or  $C_{1-3}$ -alkoxy group,  
 where the heteroaryl groups referred to in the definition of the above remainders are a 5-member heteroaromatic group that contains an imino group, an oxygen or sulfur atom, or an imino group, an oxygen or sulfur atom, and one or two nitrogen atoms, or a 6-member heteroaromatic group that contains one, two, or three nitrogen atoms,  
 where the 5-member heteroaromatic groups may each be substituted by one or two  $C_{1-3}$ -alkyl groups, and the 6-member heteroaromatic groups referred to above may each be substituted by one or two  $C_{1-3}$ -alkyl groups or by a fluorine, chlorine, bromine, or iodine atom, by a trifluoromethyl, hydroxy, or  $C_{1-3}$ -alkoxy group,  
 the isomers thereof and the salts thereof.

2. Compounds of the general formula I of claim 1, in which

$R^1$  means a hydrogen atom,

a  $C_{1-4}$ -alkyl group,

a  $C_{1-4}$ -alkyl group substituted by an  $R_a$  group, where

$R_a$  means a  $C_{3-6}$ -cycloalkyl or a phenyl group,

$C_{2-4}$ -alkyl group terminally substituted by an  $R_b$  group, where

$R_b$  represents a hydroxy,  $C_{1-3}$ -alkoxy, amino,  $C_{1-3}$ -alkylamino, or di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino group,

or a  $C_{3-4}$ -alkenyl or  $C_{3-4}$ -alkinyl group, where the multiple bond is isolated from the ring nitrogen atom by at least one carbon atom,

$R^2$  means a hydrogen atom or a  $C_{1-3}$ -alkyl group,

$R^3$  means a linear  $C_{1-3}$ -alkyl group terminally substituted by the  $R_c$  group, where

$R_c$  means a  $C_{3-6}$ -cycloalkenyl group,

a phenyl group optionally substituted by a fluorine, chlorine, or bromine atom, by a  $C_{1-3}$ -alkyl, or by a  $C_{1-3}$ -alkoxy group, or

a furanyl or thienyl group,

a linear or branched  $C_{3-6}$ -alkenyl group, in which the double bond is isolated from the ring nitrogen atom by at least one carbon atom,

or a linear or branched  $C_{3-6}$ -alkinyl group, in which the triple bond is isolated from the ring nitrogen atom by at least one carbon atom,  
 and

$R^4$  means a pyrrolidine-1-yl group that in the 3-position is substituted by an amino,  $C_{1-3}$ -alkylamino, or di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino group,

a piperidine-1-yl or hexahydroazepine-1-yl group, that in the 3- or 4-position is substituted by an amino,  $C_{1-3}$ -alkylamino or di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino group,

a  $C_{5-7}$ -cycloalkyl group that in the 3- or 4-position is substituted by an amino,  $C_{1-3}$ -alkylamino, or di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino group,

a  $C_{1-3}$ -alkylamino group that is substituted at the nitrogen atom by a 2-aminoethyl group, or

a  $C_{5-7}$ -cycloalkylamino group that is substituted in the 2-position of the cycloalkyl part by an amino,  $C_{1-3}$ -alkylamino, or di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino group,

the isomers thereof and the salts thereof.

3. Compounds of the general formula I of claim 1, in which

$R^1$  means a hydrogen atom, a methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, butyl, 2-methylpropyl, 2-propene-1-yl, 2-propyne-1-yl, cyclopropylmethyl, benzyl, 2-phenylethyl, 3-phenylpropyl, 2-hydroxyethyl, 2-methoxyethyl, 2-(dimethylamino)ethyl, or 3-(dimethylamino)propyl group,

$R^2$  means a methyl group,

$R^3$  means a 2-butene-1-yl or 3-methyl-2-butene-1-yl group,

a 1-cyclopentene-1-ylmethyl group,

a 2-butyne-1-yl group,

a benzyl, 2-fluorobenzyl, or 3-fluorobenzyl group, or

a 2-thienylmethyl group, and

$R^4$  means a 3-aminopyrrolidine-1-yl group,

a 3-aminopiperidine-1-yl or 4-aminopiperidine-1-yl group,

a 3-aminohexahydroazepine-1-yl or 4-aminohexahydroazepine-1-yl group,  
 a 3-aminocyclohexyl group, N-(2-aminoethyl)-methylamino, or  
 a (2-aminocyclohexyl)amino group,  
 the isomers and salts thereof.

4. The following compounds of general formula I of claim 1:

- (1) 1,3-dimethyl-7-benzyl-8-(3-aminopyrrolidine-1-yl)-xanthine,
- (2) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopyrrolidine-1-yl)-xanthine,
- (3) 1,3-dimethyl-7-benzyl-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine,
- (4) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[(trans-2-aminocyclohexyl)amino]-xanthine,
- (5) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine,
- (6) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(4-aminopiperidine-1-yl)-xanthine,
- (7) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[(cis-2-aminocyclohexyl)amino]-xanthine,
- (8) 1,3-dimethyl-7-(2-butyne-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine,
- (9) 1,3-dimethyl-7-[(1-cyclopentene-1-yl)methyl]-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine,
- (10) 1,3-dimethyl-7-(2-thienylmethyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine,
- (11) 1,3-dimethyl-7-(3-fluorobenzyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine,
- (12) 1,3-dimethyl-7-(2-fluorobenzyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine,
- (13) 1,3-dimethyl-7-(4-fluorobenzyl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine,
- (14) 1,3-dimethyl-7-(2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine,
- (15) 1,3-bis-(cyclopropylmethyl)-7-benzyl-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine,
- (16) (R)-1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine,
- (17) (S)-1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine,
- (18) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminohexahydroazepine-1-yl)-xanthine,
- (19) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(4-aminohexahydroazepine-1-yl)-xanthine,
- (20) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(cis-3-aminocyclohexyl)-xanthine hydrochloride,
- (21) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-methylaminopiperidine-1-yl)-xanthine,
- (22) 1-(2-phenylethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-aminopiperidine-1-yl)-xanthine and
- (23) 1,3-dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-N-(2-aminoethyl)-methylamino-xanthine

and the salts thereof.

5. Physiologically compatible salts of the compounds of at least one of claims 1 to 4 with inorganic or organic acids or bases.

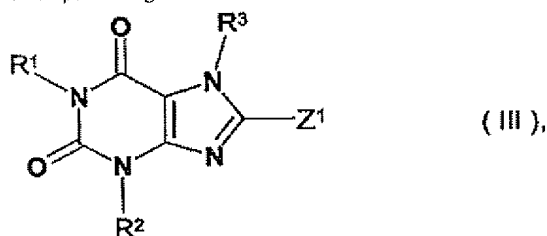
6. A medicinal product containing a compound of at least one of claims 1 to 4 or a physiologically compatible salt of claim 5 in addition to possibly one or more inert carriers and/or diluents.

7. The use of a compound of at least one of claims 1 to 5 to prepare a medicinal product that is suitable for treating diabetes mellitus type I and type II, arthritis, adipositas, allograft transplantation, and osteoporosis caused by calcitonin.

8. For the process to prepare the medicinal product of claim 6 wherein by nonchemical means a compound of at least one of claims 1 to 5 is incorporated into one or more inert carriers and/or diluents.

9. A process for preparing the compounds of general formula I of claims 1 to 5, wherein

- a) to prepare compounds of general formula I, in which R<sup>4</sup> is one of the remainders recited in claim 1 by which a nitrogen atom is attached to the xanthine backbone
- a compound of general formula



in which

R<sup>1</sup> to R<sup>3</sup> are defined as recited in claims 1 to 4, and

Z<sup>1</sup> represents a leaving group, such as a halogen atom, a substituted hydroxy, mercapto, sulfinyl, sulfonyl, or sulfonyloxy group, such as a chlorine or bromine atom, a methanesulfonyl or methanesulfonyloxy group, is reacted with a compound of the general formula

H-R<sup>4</sup>, (IV)

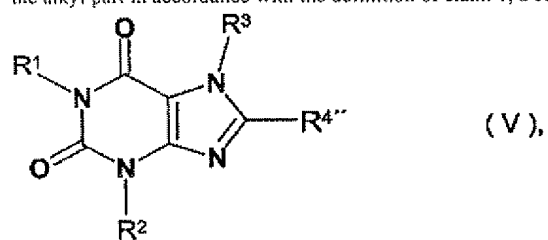
in which

R<sup>4</sup> represents one of the remainders defined for R<sup>4</sup> in claims 1 to 4 that is attached by means of a nitrogen atom to the xanthine backbone of general formula I,

or

# DE 101 17 803 A 1

b) to prepare compounds of the general formula I, in which R<sup>4</sup> contains an amino group or an alkylamino group that is substituted in the alkyl part in accordance with the definition of claim 1, a compound of the general formula



in which R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are defined as recited in claims 1 to 4, and  
 R<sup>4''</sup> contains an N-tert.-butoxycarbonylamino group or an N-tert.-butoxycarbonyl-N-alkylamino group, where the alkyl part of the N-tert.-butoxycarbonyl-N-alkylamino group may be substituted as defined in claims 1 to 4, is unprotected.

DE 101 17 803 A 1

- Blank page -

**New 8-substituted-xanthine derivatives, useful e.g. for treating diabetes and arthritis, act by inhibiting dipeptidylpeptidase-IV**

**Publication number:** DE10117803  
**Publication date:** 2002-10-24  
**Inventor:** HIMMELSBACH FRANK (DE); MARK MICHAEL (DE);  
ECKHARDT MATTHIAS (DE)  
**Applicant:** BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE)  
**Classification:**  
**- international:** C07D473/04; C07D473/06; C07D473/08; C07D473/10;  
C07D473/12; C07D473/00; (IPC1-7): C07D473/04;  
A61K31/522  
**- European:** C07D473/04; C07D473/06; C07D473/08; C07D473/10;  
C07D473/12  
**Application number:** DE20011017803 20010410  
**Priority number(s):** DE20011017803 20010410

**Report a data error here**

**Abstract of DE10117803**

8-substituted-xanthine derivatives (I), their tautomers, enantiomers, diastereomers or mixtures, and salts. 8-substituted xanthine derivatives of formula (I), their tautomers, enantiomers, diastereomers or mixtures, and salts, are new: R<1> = hydrogen; 1-8C alkyl; 3-8C alkenyl or alkynyl; 3-4C alkenyl substituted by 1-2C alkoxy carbonyl, aminocarbonyl (optionally substituted by 1 or 2 1-3C alkyl) or het-CO; 1-6C alkyl substituted by Ra; phenyl(1-6C)alkyl, optionally ring-substituted by R<10>-R<14>; phenyl(1-4C)alkyl, optionally substituted in alkyl by Rz and in the ring by R<10>-R<14>; R<10>-R<14>-substituted phenyl; phenyl(2-3C) alkenyl, phenyl (or naphthyl)-(CH2)m-(A or B)-(CH2)n, naphthyl(1-3C) alkyl or phenylcarbonylmethyl (all optionally ring-substituted by R<10>-R<14>); (1,4-naphthoquinon-2-yl; chromen-4-on-3-yl; 1-oxo- or 1,3-dioxo-indan-2-yl; 2,3-dihydro-3-oxo-benzofuran-2-yl; heteroaryl-(CH2)m-(A or B)-(CH2)n; 1-6C alkyl-A-(CH2)n; 3-7C cycloalkyl-(CH2)m-A or B)-(CH2)n; R<21>-A-(CH2)n; phenyl- or naphthyl-(CH2)m-D-(1-3C)alkyl; Rb-substituted 2-6C alkyl, or 3-6C cycloalkyl; amino, or arylcarbonylamino; het = pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl or morpholin-4-yl; R<10>-R<14>, Rb and Rz = various substituents; m = 0-2; n = 1-3; A, B and D = various linking groups; R<2> = hydrogen or a wide range of substituents; R<3> = various substituents; R<4> = a wide range of substituents. The full definitions are given in the DEFINITIONS (Full Definitions) Field.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



⑮ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 101 17 803 A 1**

⑤ Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**C 07 D 473/04**  
A 61 K 31/522

⑲ Aktenzeichen: 101 17 803.4  
⑳ Anmeldetag: 10. 4. 2001  
㉔ Offenlegungstag: 24. 10. 2002

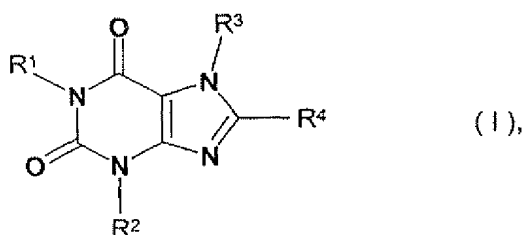
DE 101 17 803 A 1

⑦① Anmelder:  
Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55218  
Ingelheim, DE

⑦② Erfinder:  
Himmelsbach, Frank, Dipl.-Chem. Dr., 88441  
Mittelbiberach, DE; Mark, Michael, Dr., 88400  
Biberach, DE; Eckhardt, Matthias, Dipl.-Chem. Dr.,  
88400 Biberach, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤④ Xanthinderivate, deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel  
⑤⑦ Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Xanthi-  
ne der allgemeinen Formel




in der R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidyl-peptidase-IV (DPP-IV).

DE 101 17 803 A 1



5  
10



(1),

[0002] In der obigen Formel I bedeuten

$R^{10}$  ein Wasserstoffatom.

eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-carbonyl- oder eine Arylcarbonylgruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine C<sub>2-4</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-4</sub>-Alkynylgruppe,

eine 2-Propen-1-yloxy- oder 2-Propin-1-yloxygruppe,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkoxygruppe,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxygruppe oder eine Aryl-, Aryloxy-, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkoxygruppe, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe oder eine Cyangruppe, oder R<sup>11</sup> zusammen mit R<sup>12</sup>, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Methylendioxy-, geradkettige C<sub>3-5</sub>-Alkyl-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH=N- oder -CH=CH-N=CH-Gruppe und R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe bedeuten, eine durch eine Gruppe R<sub>b</sub> substituierte C<sub>2-6</sub>-Alkylgruppe, wobei R<sub>b</sub> durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist und R<sub>b</sub> eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Methylpiperazin-1-yl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylgruppe bedeutet, eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylgruppe oder eine C<sub>3-4</sub>-Alkenyl- oder C<sub>3-4</sub>-Alkynylgruppe, wobei die Mehrfachbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist, R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, eine durch eine Phenylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, wobei der Phenylring durch die Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> substituiert ist und R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> wie oben erwähnt definiert sind, eine durch eine Gruppe R<sub>a</sub> substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, wobei R<sub>a</sub> eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Heteroaryl-, Cyano-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonylgruppe bedeutet, eine durch eine Gruppe R<sub>b</sub> substituierte C<sub>2-6</sub>-Alkylgruppe, wobei R<sub>b</sub> durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist und R<sub>b</sub> eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Methylpiperazin-1-yl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylgruppe bedeutet, eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylgruppe oder eine C<sub>3-4</sub>-Alkenyl- oder C<sub>3-4</sub>-Alkynylgruppe, wobei die Mehrfachbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist, R<sup>3</sup> eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, eine durch eine Gruppe R<sub>c</sub> substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, wobei R<sub>c</sub> eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte C<sub>3-7</sub>-Cycloalkenylgruppe oder eine Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeutet, eine geradkettige oder verzweigte C<sub>3-8</sub>-Alkenylgruppe, in der die Doppelbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist, eine durch ein Chlor- oder Bromatom, eine Aryl- oder Trifluormethylgruppe substituierte geradkettige oder verzweigte C<sub>3-6</sub>-Alkenylgruppe, in der die Doppelbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist, oder eine geradkettige oder verzweigte C<sub>3-6</sub>-Alkynylgruppe, in der die Dreifachbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist, und R<sup>4</sup> eine Azetidin-1-yl- oder Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine R<sub>e</sub>NR<sub>d</sub>-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei R<sub>e</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe und R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, eine R<sub>f</sub>-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe oder eine R<sub>g</sub>-C<sub>2-3</sub>-alkylgruppe bedeutet, wobei R<sub>f</sub> eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 2-Cyanpyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 2-Carboxypyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 2-Methoxycarbonylpyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 2-Ethoxycarbonylpyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 2-Aminocarbonylpyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 4-Cyanthiazolidin-3-yl-carbonyl-, 4-Carboxythiazolidin-3-yl-carbonyl-, 4-Methoxycarbonylthiazolidin-3-yl-carbonyl-, 4-Ethoxycarbonylthiazolidin-3-yl-carbonyl-, 4-Aminocarbonylthiazolidin-3-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Morpholin-4-yl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-yl-carbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-yl-carbonylgruppe bedeutet und R<sub>g</sub>, das mindestens durch zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom der R<sub>e</sub>NR<sub>d</sub>-Gruppe getrennt ist, eine Hydroxy-, Methoxy- oder Ethoxygruppe bedeutet, eine Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine R<sub>e</sub>NR<sub>d</sub>-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei R<sub>e</sub> und R<sub>d</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind, eine in 3-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-gruppe substituierte Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst der Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe durch eine geradkettige Alkylbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind, eine durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituierte C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe,

eine im Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituierte C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>3-7</sub>-cycloalkylaminogruppe, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, eine durch die Reste R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> substituierte Aminogruppe, in der

5 R<sup>15</sup> eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Aryl- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe und R<sup>16</sup> eine R<sup>17</sup>-C<sub>2-3</sub>-alkylgruppe darstellt, wobei der C<sub>2-3</sub>-Alkylteil geradkettig ist und durch ein bis vier C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen, die gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann und

10 R<sup>17</sup> eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe darstellt, wobei, falls R<sup>3</sup> eine Methylgruppe bedeutet, R<sup>17</sup> keine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-gruppe darstellen kann,

eine durch die Reste R<sup>15</sup> und R<sup>18</sup> substituierte Aminogruppe, in der

15 R<sup>15</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist und R<sup>18</sup> eine in 1-Stellung des Cycloalkylrestes durch R<sup>19</sup> substituierte C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-methylgruppe oder eine in 1-Stellung durch eine R<sup>19</sup>-CH<sub>2</sub>-gruppe substituierte C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylgruppe darstellt, wobei R<sup>19</sup> eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe darstellt,

eine durch die Reste R<sup>15</sup> und R<sup>20</sup> substituierte Aminogruppe, in der

20 R<sup>15</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist und R<sup>20</sup> eine Azetidin-3-yl, Azetidin-2-ylmethyl-, Azetidin-3-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-2-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-ylmethyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperidin-2-ylmethyl-, Piperidin-3-ylmethyl- oder Piperidin-4-ylmethylgruppe darstellt, wobei die für R<sup>20</sup> erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können,

eine R<sup>17</sup>-C<sub>3-4</sub>-alkyl-gruppe, in der der C<sub>3-4</sub>-Alkylteil geradkettig ist und durch den Rest R<sup>15</sup> substituiert ist und zusätzlich

25 durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei R<sup>15</sup> und R<sup>17</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind, eine in 1-Stellung des Cycloalkylrestes durch R<sup>19</sup> substituierte C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-gruppe, eine in 1-Stellung des Cycloalkylrestes durch eine R<sup>19</sup>-CH<sub>2</sub>-gruppe substituierte C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-CH<sub>2</sub>-gruppe oder eine in 1-Stellung durch eine R<sup>19</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-gruppe substituierte C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei R<sup>19</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine in 2-Stellung des Cycloalkylrestes durch R<sup>19</sup> substituierte C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylmethylgruppe oder eine in 2-Stellung

30 durch eine R<sup>19</sup>-CH<sub>2</sub>-gruppe substituierte C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei R<sup>19</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder eine Azetidin-2-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Azetidin-3-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Pyrrolidin-2-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-3-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperidin-2-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-3-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperidin-4-yl- oder Piperidin-4-yl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können,

35 wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen Phenylgruppen zu verstehen sind, welche unabhängig voneinander durch R<sub>h</sub> mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sub>h</sub> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe darstellt,

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine 5-gliedrige heteroaromatische Gruppe zu verstehen ist, die eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält oder eine Imino-

40 gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein oder zwei Stickstoffatome enthält, oder eine 6-gliedrige heteroaromatische Gruppe zu verstehen ist, die ein, zwei oder drei Stickstoffatome enthält, wobei die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen heteroaromatischen Gruppen jeweils durch ein oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen und die vorstehend erwähnten 6-gliedrigen heteroaromatischen Gruppen jeweils durch ein oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen oder durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituiert sein können,

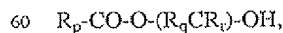
deren Isomere und deren Salze.

[0003] Die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen können durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene

45 Gruppe ersetzt sein, desweiteren können die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen durch einen in-vivo aspaltbaren Rest substituiert sein. Derartige Gruppen werden beispielsweise in der WO 98/46576 und von N. M. Nielsen et al. in International Journal of Pharmaceutics 39, 75-85 (1987) beschrieben.

[0004] Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C<sub>1-6</sub>-Alkanol, ein Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkanol, ein C<sub>3-9</sub>-Cycloalkanol, wobei ein C<sub>5-8</sub>-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C<sub>3-8</sub>-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonyl- oder C<sub>2-6</sub>-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenol, ein C<sub>3-5</sub>-Alkenol, ein Phenyl-C<sub>3-5</sub>-alkenol, ein

50 C<sub>3-5</sub>-Alkinol oder Phenyl-C<sub>3-5</sub>-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel



in dem

R<sub>p</sub> eine C<sub>1-8</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1-8</sub>-Alkyloxy-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyloxy-, Phenyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe, R<sub>q</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

65 R<sub>r</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellen,

unter einer unter physiologischen Bedingungen negativ geladenen Gruppe wie eine Tetrazol-5-yl-, Phenylcarbonylaminocarbonyl-, Trifluormethylcarbonylaminocarbonyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminocarbonyl-, Benzyl-

sulfonylaminocarbonyl- oder Perfluor-C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylaminocarbonylgruppe und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylcarbonylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine Pyridinoylgruppe oder eine C<sub>1-16</sub>-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine 3,3,3-Trichlorpropionyl- oder Allyloxycarbonylgruppe, eine C<sub>1-16</sub>-Alkoxycarbonyl- oder C<sub>1-16</sub>-Alkylcarbonyloxygruppe, in denen Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluor- oder Chloratome ersetzt sein können, wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl-, Hexadecyloxycarbonyl-, Methylcarbonyloxy-, Ethylcarbonyloxy-, 1,2,2-Trichlorethylcarbonyloxy-, Propylcarbonyloxy-, Isopropylcarbonyloxy-, Butylcarbonyloxy-, tert.-Butylcarbonyloxy-, Pentylcarbonyloxy-, Hexylcarbonyloxy-, Octylcarbonyloxy-, Nonylcarbonyloxy-, Decylcarbonyloxy-, Undecylcarbonyloxy-, Dodecylcarbonyloxy- oder Hexadecylcarbonyloxygruppe, eine Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine 3-Amino-propionylgruppe, in der die Aminogruppe durch C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>2-4</sub>-alkoxycarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkoxycarbonyl-, R<sub>p</sub>-CO-O-(R<sub>q</sub>CR<sub>p</sub>)O-CO-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-CO-NH-(R<sub>s</sub>CR<sub>p</sub>)O-CO- oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl-CO-O-(R<sub>s</sub>CR<sub>p</sub>)O-CO-Gruppe, in denen R<sub>p</sub> bis R<sub>s</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind, R<sub>s</sub> und R<sub>t</sub>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen darstellen, zu verstehen.

[0005] Desweiteren schließen die in den vor- und nachstehenden Definitionen erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, soweit nichts Anderes erwähnt wurde, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

[0006] Für R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> kommt beispielsweise jeweils die Bedeutung eines Wasserstoffatoms, einer Methyl-, Ethyl-, Propyl-, 2-Propyl-, Butyl-, 2-Butyl-, 2-Methylpropyl-, 2-Propen-1-yl-, 2-Propin-1-yl-, Cyclopropylmethyl-, Benzyl-, 2-Phenylethyl-, 3-Phenylpropyl-, 2-Hydroxyethyl-, 2-Methoxyethyl-, 2-Ethoxyethyl-, 2-(Dimethylamino)ethyl-, 2-(Diethylamino)ethyl-, 2-(Pyrrolidino)ethyl-, 2-(Piperidino)ethyl-, 2-(Morpholino)ethyl-, 2-(Piperazino)ethyl-, 2-(4-Methylpiperazino)ethyl-, 3-Hydroxypropyl-, 3-Methoxypropyl-, 3-Ethoxypropyl-, 3-(Dimethylamino)propyl-, 3-(Diethylamino)propyl-, 3-(Pyrrolidino)propyl-, 3-(Piperidino)propyl-, 3-(Morpholino)propyl-, 3-(Piperazino)propyl-, 3-(4-Methylpiperazino)propyl-, Carboxymethyl-, (Methoxycarbonyl)methyl-, (Ethoxycarbonyl)methyl-, 2-Carboxyethyl-, 2-(Methoxycarbonyl)ethyl-, 2-(Ethoxycarbonyl)ethyl-, 3-Carboxypropyl-, 3-(Methoxycarbonyl)propyl-, 3-(Ethoxycarbonyl)propyl-, (Aminocarbonyl)methyl-, (Methylaminocarbonyl)methyl-, (Dimethylaminocarbonyl)methyl-, (Pyrrolidinocarbonyl)methyl-, (Piperidinocarbonyl)methyl-, (Morpholinocarbonyl)methyl-, 2-(Aminocarbonyl)ethyl-, 2-(Methylaminocarbonyl)ethyl-, 2-(Dimethylaminocarbonyl)ethyl-, 2-(Pyrrolidinocarbonyl)ethyl-, 2-(Piperidinocarbonyl)ethyl-, 2-(Morpholinocarbonyl)ethyl-, Cyanmethyl- oder 2-Cyanethylgruppe in Betracht.

[0007] Für  $R^3$  kommt beispielsweise die Bedeutung einer Methyl-, Ethyl-, Propyl-, 2-Propyl-, Butyl-, 2-Butyl-, 2-Methylpropyl-, Pentyl-, 2-Methylbutyl-, 3-Methylbutyl-, 2,2-Dimethylpropyl-, Cyclopropylmethyl-, (1-Methylcyclopropyl)methyl-, (2-Methylcyclopropyl)methyl-, Cyclobutylmethyl-, Cyclopentylmethyl-, Cyclohexylmethyl-, 2-(Cyclopropyl)ethyl-, 2-Propen-1-yl-, 2-Methyl-2-propen-1-yl-, 3-Phenyl-2-propen-1-yl-, 2-Buten-1-yl-, 4,4,4-Trifluor-2-buten-1-yl-, 3-Buten-1-yl-, 2-Chlor-2-buten-1-yl-, 2-Brom-2-buten-1-yl-, 3-Chlor-2-buten-1-yl-, 3-Brom-2-buten-1-yl-, 2-Methyl-2-buten-1-yl-, 3-Methyl-2-buten-1-yl-, 2,3-Dimethyl-2-buten-1-yl-, 3-Trifluormethyl-2-buten-1-yl-, 3-Methyl-3-buten-1-yl-, 1-Cyclopenten-1-ylmethyl-, (2-Methyl-1-cyclopenten-1-yl)methyl-, 1-Cyclohexen-1-ylmethyl-, 2-(1-Cyclopenten-1-yl)ethyl-, 2-Propin-1-yl-, 2-Butin-1-yl, 3-Butin-1-yl, Benzyl-, eine Fluorbenzyl-, Chlorbenzyl-, Brombenzyl-, Methylbenzyl-, Methoxybenzyl-, 1-Phenylethyl-, 2-Phenylethyl-, 3-Phenylpropyl-, 2-Furanylmethyl-, 3-Furanylmethyl-, 2-Thienylmethyl- oder 3-Thienylmethylgruppe in Betracht.

[0008] Für R<sup>4</sup> kommt beispielsweise die Bedeutung einer 3-Aminopyrrolidin-1-yl-, 3-Aminopiperidin-1-yl-, 3-(Methylamino)-piperidin-1-yl-, 3-(Ethylamino)-piperidin-1-yl-, 3-(Dimethylamino)-piperidin-1-yl-, 3-(Diethylamino)-piperidin-1-yl-, 3-[(2-Hydroxyethyl)-amino]-piperidin-1-yl-, 3-[N-Methyl-N-(2-hydroxyethyl)-amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(3-Hydroxypropyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[N-Methyl-N-(3-hydroxypropyl)-amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(Carboxymethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(Methoxycarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(Ethoxycarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[N-Methyl-N-(methoxycarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl-, 3-[N-Methyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(2-Carboxyethyl)-amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(2-(Methoxycarbonyl)ethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(2-(Ethoxycarbonyl)ethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[N-Methyl-N-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]-amino]-piperidin-1-yl-, 3-[N-Methyl-N-[2-(ethoxycarbonyl)ethyl]-amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(Aminocarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(Methylaminocarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(Dimethylaminocarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(Ethylaminocarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(Diethylaminocarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(Pyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(2-Cyanopyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(4-Cyanthiazolidin-3-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(2-Aminocarbonylpyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(2-Carboxypyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(2-Methoxycarbonylpyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(2-Ethoxycarbonylpyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(Piperidin-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(Morpholin-4-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-Amino-2-methyl-piperidin-1-yl-, 3-Amino-3-methyl-piperidin-1-yl-, 3-Amino-4-methyl-piperidin-1-yl-, 3-Amino-5-methyl-piperidin-1-yl-, 3-Amino-6-methyl-piperidin-1-yl-, 2-Amino-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 6-Amino-2-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl-, 4-Aminopiperidin-1-yl-, 3-Amino-hexahydroazepin-1-yl-, 4-Amino-hexahydroazepin-1-yl-, 3-Aminocyclopentyl-, 3-Aminocyclohexyl-, 3-(Methylamino)-cyclohexyl-, 3-(Ethyl-

amino)-cyclohexyl-, 3-(Dimethylamino)-cyclohexyl-, 3-(Diethylamino)-cyclohexyl-, 4-Aminocyclohexyl-, (2-Aminocyclopropyl)amino-, (2-Aminocyclobutyl)amino-, (3-Aminocyclobutyl)amino-, (2-Aminocyclopentyl)amino-, (3-Aminocyclopentyl)amino-, (2-Aminocyclohexyl)amino- oder (3-Aminocyclohexyl)aminogruppe in Betracht.

[0009] Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

- 5  $R^1$  ein Wasserstoffatom,  
eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe,  
eine durch eine Gruppe  $R_a$  substituierte  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, wobei  
 $R_a$  eine  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl- oder eine Phenylgruppe bedeutet,  
eine endständig durch eine Gruppe  $R_b$  substituierte  $C_{2-4}$ -Alkylgruppe, wobei  
10  $R_b$  eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe darstellt,  
oder eine  $C_{3-4}$ -Alkenyl- oder  $C_{3-4}$ -Alkynylgruppe, wobei die Mehrfachbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom  
vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,  
 $R^2$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,  
 $R^3$  eine terminal durch die Gruppe  $R_c$  substituierte geradkettige  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, wobei  
15  $R_c$  eine  $C_{5-6}$ -Cycloalkenylgruppe,  
eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe oder  
eine Furanyl- oder Thienylgruppe bedeutet,  
eine geradkettige oder verzweigte  $C_{3-6}$ -Alkenylgruppe, in der die Doppelbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom  
20 vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,  
oder eine geradkettige oder verzweigte  $C_{3-6}$ -Alkynylgruppe, in der die Dreifachbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist, und  
 $R^4$  eine Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)aminogruppe substituiert ist,  
25 eine Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3- oder 4-Stellung durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituiert ist,  
eine  $C_{5-7}$ -Cycloalkylgruppe, die in 3- oder 4-Stellung durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituiert ist,  
eine am Stickstoffatom durch eine 2-Aminoethylgruppe substituierte  $C_{1-3}$ -Alkylaminogruppe oder  
30 eine  $C_{5-7}$ -Cycloalkylaminogruppe, die in 2-Stellung des Cycloalkylteils durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituiert ist, bedeuten,  
deren Isomere und deren Salze.

- [0010] Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen  
 $R^1$  ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, 2-Propyl-, Butyl-, 2-Methylpropyl-, 2-Propen-1-yl-, 2-Propin-1-yl-, Cyclopropylmethyl-, Benzyl-, 2-Phenylethyl-, 3-Phenylpropyl-, 2-Hydroxyethyl-, 2-Methoxyethyl-, 2-(Dimethylamino)ethyl- oder 3-(Dimethylamino)propylgruppe,  
35  $R^2$  eine Methylgruppe,  
 $R^3$  eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-ylgruppe,  
eine 1-Cyclopenten-1-ylmethylgruppe,  
40 eine 2-Butin-1-ylgruppe,  
eine Benzyl-, 2-Fluorbenzyl- oder 3-Fluorbenzylgruppe oder  
eine 2-Thienylmethylgruppe und  
 $R^4$  eine 3-Aminopyrrolidin-1-ylgruppe,  
eine 3-Aminopiperidin-1-yl- oder 4-Aminopiperidin-1-ylgruppe,  
45 eine 3-Amino-hexahydroazepin-1-yl- oder 4-Amino-hexahydroazepin-1-ylgruppe,  
eine 3-Aminocyclohexylgruppe, N-(2-Aminoethyl)-methylamino- oder  
eine (2-Aminocyclohexyl)aminogruppe bedeuten,  
deren Isomere und Salze.

[0011] Beispielsweise seien folgende bevorzugte Verbindungen erwähnt:

- 50 (1) 1,3-Dimethyl-7-benzyl-8-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-xanthin,  
(2) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-xanthin,  
(3) 1,3-Dimethyl-7-benzyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,  
(4) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(trans-2-amino-cyclohexyl)amino]-xanthin,  
55 (5) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,  
(6) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(4-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,  
(7) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(cis-2-amino-cyclohexyl)amino]-xanthin,  
(8) 1,3-Dimethyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,  
(9) 1,3-Dimethyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,  
60 (10) 1,3-Dimethyl-7-(2-thienylmethyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,  
(11) 1,3-Dimethyl-7-(3-fluorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,  
(12) 1,3-Dimethyl-7-(2-fluorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,  
(13) 1,3-Dimethyl-7-(4-fluorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,  
(14) 1,3-Dimethyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,  
65 (15) 1,3-Bis-(cyclopropylmethyl)-7-benzyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,  
(16) (R)-1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,  
(17) (S)-1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,  
(18) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-hexahydroazepin-1-yl)-xanthin,

# DE 101 17 803 A 1

- (19) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(4-amino-hexahydroazepin-1-yl)-xanthin,  
 (20) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(cis-3-amino-cyclohexyl)-xanthinhydrochlorid,  
 (21) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-methylamino-piperidin-1-yl)-xanthin,  
 (22) 1-(2-Phenylethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin und  
 (23) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[N-(2-aminoethyl)-methylamino]-xanthin

5

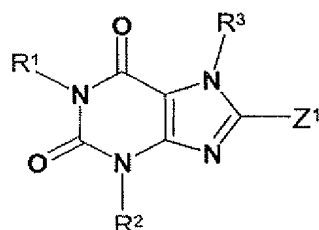
und deren Salze.

[0012] Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

10

a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sup>4</sup> einer der eingangs erwähnten, über ein Stickstoffatom mit dem Xanthingerüst verknüpften Reste ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



( III ),

15

20

in der

25

R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind und

Z<sup>1</sup> eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy-, Mercapto-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Sulfonyloxygruppe wie ein Chlor- oder Bromatom, eine Methansulfonyl- oder Methansulfonyloxygruppe darstellt,

30

H-R<sup>4</sup>, (IV)

in der

R<sup>4</sup> einen der für R<sup>4</sup> eingangs erwähnten Reste darstellt, der über ein Stickstoffatom mit dem Xanthingerüst der allgemeinen Formel I verknüpft ist.

35

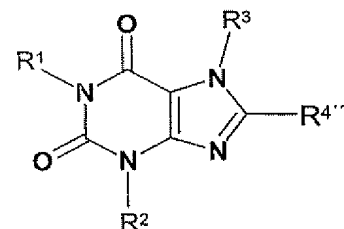
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Chlorbenzol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid, Ethylenglycolmonomethylether, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, z. B. Natriumcarbonat oder Kaliumhydroxid, einer tertiären organischen Base, z. B. Triethylamin, oder in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie einem Alkalihalogenid oder einem Katalysator auf Palladiumbasis bei Temperaturen zwischen -20 und 180°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel oder in einem Überschuß der eingesetzten Verbindung der allgemeinen Formel IV durchgeführt werden.

40

b) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sup>4</sup> gemäß der eingangs erwähnten Definition eine Aminogruppe oder eine gegebenenfalls im Alkylteil substituierte Alkylaminogruppe enthält:

45

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



( V ),

50

55

in der R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie eingangs definiert sind und

R<sup>4</sup> eine N-tert.-Butyloxycarbonylaminogruppe oder eine N-tert.-Butyloxycarbonyl-N-alkylaminogruppe enthält, wobei der Alkylteil der N-tert.-Butyloxycarbonyl-N-alkylaminogruppe wie eingangs erwähnt substituiert sein kann.

60

[0013] Die Abspaltung des tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Bromtrimethylsilan oder Iodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Essigester, Dioxan, Methanol oder Diethylether bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C.

65

[0014] Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder

Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Estergruppe enthält, so kann diese durch Umsetzung mit einem Amin in ein entsprechendes Amid der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

[0015] Die nachträgliche Veresterung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan oder besonders vorteilhaft in einem entsprechenden Alkohol gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

[0016] Die nachträgliche Esterbildung kann auch durch Umsetzung einer Verbindung, die eine Carboxygruppe enthält, mit einem entsprechenden Alkylhalogenid erfolgen.

[0017] Die nachträgliche Acylierung oder Sulfonylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem entsprechenden Acyl- oder Sulfonylderivat gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

[0018] Die nachträgliche Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z. B. mit Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat oder Benzylchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

[0019] Die nachträgliche reduktive Alkylierung wird mit einer entsprechenden Carbonylverbindung wie Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Aceton oder Butyraldehyd in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumtriacetoxiborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6-7 und bei Raumtemperatur oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar durchgeführt. Die Methylierung kann auch in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z. B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt werden.

[0020] Die nachträgliche Amidbildung wird durch Umsetzung eines entsprechenden reaktionsfähigen Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Amin gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, wobei das eingesetzte Amin gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder mit einer entsprechenden Carbonsäure in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

[0021] Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

[0022] Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.-Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe, als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

[0023] Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z. B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

[0024] Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise

hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

[0025] Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

[0026] Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

[0027] Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

[0028] Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

[0029] So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z. B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

[0030] Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z. B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z. B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z. B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoyleweinsäure, Di-o-tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

[0031] Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

[0032] Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

[0033] Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln III und IV sind entweder literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis VIII).

[0034] Beispielsweise erhält man eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel III durch Umsetzung eines in 8-Stellung halogenierten Theophyllinderivats mit einem entsprechend substituierten Alkylhalogenid.

[0035] Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf das Enzym DPP-IV.

[0036] Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

Die Fähigkeit der Substanzen und ihrer entsprechenden Salze, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, kann in einem Versuchsaufbau gezeigt werden, in dem ein Extrakt der humanen Koloncarcinomzelllinie Caco-2 als DPP IV Quelle benutzt wird. Diese Zelllinie wurde von der American Type Culture Collection (ATCC HTB 37) erworben. Die Differenzierung der Zellen, um die DPP-IV Expression zu induzieren, wurde nach der Beschreibung von Reiher et al. in einem Artikel mit dem Titel "Increased expression of intestinal cell line Caco-2", erschienen in Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 90, Seiten 5757-5761 (1993), durchgeführt. Der Zelleextrakt wurde von in einem Puffer (10 mM Tris HCl, 0.15 M NaCl, 0.04 i. i. u. Aprotinin, 0.5% Nonidet-P40, pH 8.0) solubilisierten Zellen durch Zentrifugation bei 35.000 g für 30 Minuten bei 4°C (zur Entfernung von Zelltrümmern) gewonnen.

[0037] Der DPP-IV Assay wurde wie folgt durchgeführt:

50 µl Substratlösung (AFC; AFC ist Amido-4-trifluormethylcoumarin), Endkonzentration 100 µM, wurden in schwarze Mikrotiterplatten vorgelegt. 20 µl Assay Puffer (Endkonzentrationen 50 mM Tris HCl pH 7.8, 50 mM NaCl, 1% DMSO) wurde zupipettiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 30 µl solubilisiertem Caco-2 Protein (Endkonzentration 0.14 µg Protein pro Well) gestartet. Die zu überprüfenden Testsubstanzen wurden typischerweise in 20 µl vorverdünnt zugefügt, wobei das Assaypuffervolumen dann entsprechend reduziert wurde. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt, die Inkubationsdauer betrug 60 Minuten. Danach wurde die Fluoreszenz in einem Victor 1420 Multilabel



Counter gemessen, wobei die Anregungswellenlänge bei 405 nm und die Emissionswellenlänge bei 535 nm lag. Leerwerte (entsprechend 0% Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Caco-2 Protein (Volumen ersetzt durch Assay Puffer), Kontrollwerte (entsprechend 100% Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Substanzzusatz erhalten. Die Wirkstärke der jeweiligen Testsubstanzen, ausgedrückt als  $IC_{50}$  Werte, wurden aus Dosis-Wirkungs Kurven berechnet, die aus jeweils 11 Meßpunkten bestanden. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Verbindung (Beispiel Nr.)	DPP IV-Hemmung $IC_{50}$ [nM]
1 (2)	82
1(6)	230
1(15)	624
1(16)	78
1(19)	2770
1(21)	124
1(25)	56
1(27)	125
1(28)	166
1(30)	2050
1(34)	205
1(35)	95
2(1)	22

[0038] Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise nach oraler Gabe von 30 mg/kg der Verbindung des Beispiels 1(2) an Ratten keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden konnten.

[0039] Im Hinblick auf die Fähigkeit, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre entsprechenden pharmazeutisch akzeptablen Salze geeignet, alle diejenigen Zustände oder Krankheiten zu beeinflussen, die durch eine Hemmung der DPP-IV Aktivität beeinflusst werden können. Es ist daher zu erwarten, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen wie Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Arthritis, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet sind. Zusätzlich und begründet durch die Rolle der Glucagon-Like Peptide, wie z. B. GLP-1 und GLP-2 und deren Verknüpfung mit DPP-IV Inhibition, wird erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet sind, um unter anderem einen sedierenden oder angstlösenden Effekt zu erzielen, darüberhinaus katabole Zustände nach Operationen oder hormonelle Stressantworten günstig zu beeinflussen oder die Mortalität und Morbidität nach Myokardinfarkt reduzieren zu können. Darüberhinaus sind sie geeignet zur Behandlung von allen Zuständen, die im Zusammenhang mit oben genannten Effekten stehen und durch GLP-1 oder GLP-2 vermittelt sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls als Diuretika oder Antihypertensiva einsetzbar und zur Prävention und Behandlung des akuten Nierenversagens geeignet. Darüberhinaus wird erwartet, daß DPP-IV Inhibitoren und somit auch die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der Unfruchtbarkeit oder zur Verbesserung der Fruchtbarkeit beim Menschen oder im Säugetierorganismus verwendet werden können, wenn die Unfruchtbarkeit im Zusammenhang mit einer Insulinresistenz und insbesondere mit dem polyzystischen Ovarialsyndrom steht.

[0040] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen verwendet werden. Zu den zur einer solchen Kombination geeigneten Therapeutika gehören z. B. Antidiabetika, wie etwa Metformin, Sulfonylharnstoffe (z. B. Glibenclamid, Tolbutamid, Glimepiride), Nateglinide, Repaglinide, Thiazolidindione (z. B. Rosiglitazone, Pioglitazone), PPAR-gamma-Agonisten (z. B. GI 262570), alpha-Glucosidasehemmer (z. B. Acarbose, Voglibose), Insulin und Insulinanaloga, GLP-1 und GLP-1 Analoga (z. B. Exendin) oder Amylin, Lipidsenker, wie etwa HMG-CoA-Reduktasehemmer (z. B. Simvastatin, Atorvastatin) oder Fibrate (z. B. Bezafibrat, Fenofibrat) oder Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, wie etwa Sibutramin oder Tetrahydrolipstatin.

[0041] Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 1 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 30 mg, und bei oraler Gabe 1 bis 1000 mg, vorzugsweise 1 bis 100 mg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie

# DE 101 17 803 A 1

Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

[0042] Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

## Herstellung der Ausgangsverbindungen

5

### Beispiel I

#### 1,3-Dimethyl-7-benzyl-8-chlor-xanthin

10

[0043] Eine Mischung aus 20 g 8-Chlortheophyllin, 150 ml Dimethylformamid, 10,2 ml Benzylbromid und 15,5 ml N-Ethyl-diisopropylamin wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 600 ml Wasser gegossen. Der Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser und Diethylether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 14,6 g (51% der Theorie)

Schmelzpunkt: 155°C

15

R<sub>F</sub>-Wert: 0.84 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9 : 1)

[0044] Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin

Schmelzpunkt: 104°C

20

Massenspektrum (EI): m/z = 282, 284 [M]<sup>+</sup>

(2) 1,3-Dimethyl-7-(2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin

Schmelzpunkt: 105–108°C

R<sub>F</sub>-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20 : 1)

(3) 1,3-Dimethyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-chlor-xanthin

25

R<sub>F</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20 : 1)

(4) 1,3-Dimethyl-7-(2-thienylmethyl)-8-chlor-xanthin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 50 : 1)

Massenspektrum (EI): m/z = 310, 312 [M]<sup>+</sup>

(5) 1,3-Dimethyl-7-(3-fluorbenzyl)-8-chlor-xanthin

30

R<sub>F</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20 : 1)

(6) 1,3-Dimethyl-7-(2-fluorbenzyl)-8-chlor-xanthin

Massenspektrum (EI): m/z = 322, 324 [M]<sup>+</sup>

(7) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(cis-3-tert.-butoxycarbonylamino-cyclohexyl)-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 446 [M + H]<sup>+</sup>

35

(8) 1,3-Dimethyl-7-(4-fluorbenzyl)-8-chlor-xanthin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20 : 1)

(9) 1,3-Dimethyl-7-(2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)

(10) 3-Methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin

40

Schmelzpunkt: 226–228°C

R<sub>F</sub>-Wert: 0.66 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 269, 271 [M + H]<sup>+</sup>

(11) 3-Methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 313, 315 [M + H]<sup>+</sup>

45

R<sub>F</sub>-Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)

(12) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butoxycarbonylamino)-propyl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 406 [M + H]<sup>+</sup>

### Beispiel II

50

(R)-1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

[0045] Eine Mischung aus 1 g 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin, 1,32 g (R)-3-tert.-Butoxycarbonylamino-piperidin, 1 ml Triethylamin und 10 ml Dimethylformamid wird zweieinhalb Tage bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 ml Wasser verdünnt und anschließend mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, eingengt und der Rückstand mit Diethylether verrührt. Der Feststoff wird abgesaugt und getrocknet.

55

Ausbeute: 1,0 g (63% der Theorie)

Schmelzpunkt: 164°C

60

R<sub>F</sub>-Wert: 0.36 (Aluminiumoxid, Cyclohexan/Essigester = 1 : 1)

[0046] Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) (S)-1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Schmelzpunkt: 164°C

65

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 445 [M – H]<sup>–</sup>

(2) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butoxycarbonylamino)-hexahydroazepin-1-yl]-xanthin

Schmelzpunkt: 154°C

# DE 101 17 803 A 1

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 459 [M - H]<sup>-</sup>

(3) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[4-(tert.-butyloxycarbonylamino)-hexahydroazepin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 459 [M - H]<sup>-</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0,67 (Kieselgel, Essigester)

(4) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-4-methyl-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 461 [M + H]<sup>+</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0,88 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 5 : 1)

## Beispiel III

### 3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-hexahydroazepin

[0047] 2 g 1-Benzyl-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-hexahydroazepin in 20 ml Methanol werden 24 Stunden bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 3 bar in Gegenwart von 200 mg Palladium auf Aktivkohle (10% Pd) hydriert. Danach wird vom Katalysator abgesaugt und das Filtrat zur Trockene eingeeengt.

Ausbeute: 1,3 g (90% der Theorie)

Schmelzpunkt: 78°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 215 [M + H]<sup>+</sup>

[0048] Analog Beispiel III werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) (S)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin

Schmelzpunkt: 122°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 201 [M + H]<sup>+</sup>

(2) (R)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin

das Ausgangsmaterial, (R)-1-Benzyl-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin, wurde analog dem literaturbekannten (S)-Enantiomer hergestellt (Moon, Sung-Hwan; Lee, Sujin; Synth. Commun.; 28; 21; 1998; 3919-3926)

Schmelzpunkt: 119°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 201 [M + H]<sup>+</sup>

(3) 4-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-hexahydroazepin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 215 [M + H]<sup>+</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0,02 (Aluminiumoxid, Cyclohexan/Essigester = 1 : 1)

(4) 3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-4-methyl-piperidin

[0049] Das Rohprodukt wird direkt zur Verbindung des Beispiels II (4) weiter umgesetzt.

## Beispiel IV

### 1-Benzyl-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-hexahydroazepin

[0050] Hergestellt durch Umsetzung von 1-Benzyl-3-amino-hexahydrobenzazepin mit Pyrokohlensäure-di-tert.-butylester

Schmelzpunkt: 48-50°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 305 [M + H]<sup>+</sup>

[0051] Analog Beispiel IV werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-Benzyl-4-(tert.-butyloxycarbonylamino)-hexahydroazepin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 305 [M + H]<sup>+</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0,79 (Aluminiumoxid, Cyclohexan/Essigester = 1 : 1)

(2) 3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-4-methyl-pyridin

Durchführung mit Natrium-bis-(trimethylsilyl)-amid/Pyrokohlensäure-di-tert.-butylester in Tetrahydrofuran bei 0°C.

R<sub>F</sub>-Wert: 0,45 (Kieselgel, Essigester)

## Beispiel V

### 1,3-Dimethyl-8-(cis-3-tert.-butyloxycarbonylamino-cyclohexyl)-xanthin

hergestellt aus der Verbindung des Beispiels VI durch Behandlung mit 4N Natronlauge in Methanol bei 100°C im Bombenrohr

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 378 [M + H]<sup>+</sup>

[0052] Analog Beispiel V wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 1,3-Dimethyl-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)propyl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 338 [M + H]<sup>+</sup>

# DE 101 17 803 A 1

## Beispiel VI

### 1,3-Dimethyl-5-[(cis-3-tert.butyloxycarbonylamino-cyclohexyl)-carbonylamino]-6-amino-uracil

hergestellt aus 5,6-Diamino-1,3-dimethyluracil und cis-3-tert.-Butyloxycarbonylamino-cyclohexancarbonsäure in Gegenwart von O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid bei Raumtemperatur

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 396 [M + H]<sup>+</sup>

[0053] Analog Beispiel VI wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 1,3-Dimethyl-5-[[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)propyl]carbonylamino]-6-amino-uracil

## Beispiel VII

### 1,3-Bis-(cyclopropylmethyl)-7-benzyl-8-chlor-xanthin

hergestellt aus der Verbindung des Beispiels VIII durch Umsetzung mit N-Chlorsuccinimid in 1,2-Dichlorethan unter Rückfluß

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 407, 409 [M + Na]<sup>+</sup>

[0054] Analog Beispiel VII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-Methyl-3-(cyclopropylmethyl)-7-benzyl-8-chlor-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 345, 347 [M + H]<sup>+</sup>

(2) 1,3-Diethyl-7-benzyl-8-chlor-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 355, 357 [M + Na]<sup>+</sup>

(3) 1-Methyl-3-ethyl-7-benzyl-8-chlor-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 341, 343 [M + Na]<sup>+</sup>

## Beispiel VIII

### 1,3-Bis-(cyclopropylmethyl)-7-benzyl-xanthin

hergestellt aus 7-Benzyl-xanthin durch Umsetzung mit Cyclopropylmethylbromid in Dimethylformamid in Gegenwart von Cäsiumcarbonat

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 351 [M + H]<sup>+</sup>

[0055] Analog Beispiel VIII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 3-(Cyclopropylmethyl)-7-benzyl-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 297 [M + H]<sup>+</sup>

(2) 1,3-Diethyl-7-benzyl-xanthin

Durchführung mit Kaliumcarbonat

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 321 [M + Na]<sup>+</sup>

(3) 3-Ethyl-7-benzyl-xanthin

Durchführung mit Kaliumcarbonat

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 293 [M + Na]<sup>+</sup>

## Beispiel IX

### 1-Ethyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

hergestellt aus 3-Methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin durch Umsetzung mit Ethylbromid in Gegenwart von Kaliumcarbonat in Dimethylformamid bei 70°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 341, 343 [M + H]<sup>+</sup>

Retentionszeit: 1,48 min (HPLC, Multosphere 100FBS, 50 mm, 50% Acetonitril)

[0056] Analog Beispiel IX werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-Propyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 355, 357 [M + H]<sup>+</sup>

(2) 1-Butyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 369, 371 [M + H]<sup>+</sup>

(3) 1-(2-Propyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

Retentionszeit: 2,11 min (HPLC, Multosphere 100FBS, 50 mm, 50% Acetonitril)

(4) 1-(2-Methylpropyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

Retentionszeit: 2,46 min (HPLC, Multosphere 100FBS, 50 mm, 50% Acetonitril)

(5) 1-(2-Propen-1-yl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

# DE 101 17 803 A 1

- Retentionszeit: 1,55 min (HPLC, Multosphere 100FBS, 50 mm, 50% Acetonitril)  
 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 353, 355 [M + H]<sup>+</sup>  
 (6) 1-(2-Propin-1-yl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin  
 Retentionszeit: 1,20 min (HPLC, Multosphere 100FBS, 50 mm, 50% Acetonitril)  
 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 351, 353 [M + H]<sup>+</sup>  
 (7) 1-(Cyclopropylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin  
 Retentionszeit: 2,19 min (HPLC, Multosphere 100FBS, 50 mm, 50% Acetonitril)  
 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 367, 369 [M + H]<sup>+</sup>  
 (8) 1-Benzyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin  
 Retentionszeit: 2,40 min (HPLC, Multosphere 100FBS, 50 mm, 50% Acetonitril)  
 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 403, 405 [M + H]<sup>+</sup>  
 (9) 1-(2-Phenylethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin  
 Retentionszeit: 3,29 min (HPLC, Multosphere 100FBS, 50 mm, 50% Acetonitril)  
 (10) 1-(3-Phenylpropyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin  
 Retentionszeit: 2,95 min (HPLC, Multosphere 100FBS, 50 mm, 50% Acetonitril)  
 (11) 1-(2-Hydroxyethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin  
 Retentionszeit: 2,35 min (HPLC, Multosphere 100FBS, 50 mm, 20% Acetonitril)  
 (12) 1-(2-Methoxyethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin  
 Retentionszeit: 2,54 min (HPLC, Multosphere 100FBS, 50 mm, 30% Acetonitril)  
 (13) 1-(3-Hydroxypropyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin  
 Retentionszeit: 2,52 min (HPLC, Multosphere 100FBS, 50 mm, 20% Acetonitril)  
 (14) 1-[2-(Dimethylamino)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin  
 Retentionszeit: 2,73 min (HPLC, Multosphere 100FBS, 50 mm, 5% Acetonitril)  
 (15) 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin  
 Retentionszeit: 2,79 min (HPLC, Multosphere 100FBS, 50 mm, 5% Acetonitril)  
 (16) 1-Methyl-3-(cyclopropylmethyl)-7-benzyl-xanthin  
 Durchführung mit Methyljodid bei Raumtemperatur  
 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 311 [M + H]<sup>+</sup>  
 (17) 1-Methyl-3-ethyl-7-benzyl-xanthin  
 Durchführung mit Methyljodid bei Raumtemperatur

## Beispiel X

- 1-Benzyl-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-4-methyl-piperidin  
 hergestellt durch katalytische Hydrierung von 1-Benzyl-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-4-methyl-pyridinium-bromid  
 in Methanol in Gegenwart von Platindioxid und einem Wasserstoffdruck von 4 bar.  
 Massenspektrum (EI): m/z = 304 [M]<sup>+</sup>

## Beispiel XI

- 1-Benzyl-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-4-methyl-pyridinium-bromid  
 hergestellt durch Umsetzung von 3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-4-methyl-pyridin mit Benzylbromid in Toluol  
 Schmelzpunkt: 200–201°C

## Herstellung der Endverbindungen

- Beispiel 1

### 1,3-Dimethyl-7-benzyl-8-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-xanthin

- [0057] Eine Mischung aus 200 mg 1,3-Dimethyl-7-benzyl-8-chlor-xanthin, 420 mg 3-Aminopyrrolidin-dihydrochlorid, 0,92 ml Triethylamin und 2 ml Dimethylformamid wird 2 Tage bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 20 ml Wasser verdünnt und zweimal mit je 10 ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedunstet. Der Rückstand wird mit Diethylether/Diisopropylether (1 : 1) zur Kristallisation gebracht. Der Feststoff wird abgesaugt und getrocknet.  
 Ausbeute: 92 mg (40% der Theorie)  
 Schmelzpunkt: 150°C  
 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 355 [M + H]<sup>+</sup>  
 R<sub>F</sub>-Wert: 0.08 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 9 : 1 : 0,1) Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:  
 (1) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-xanthin  
 Schmelzpunkt: 119°C  
 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 333 [M + H]<sup>+</sup>  
 R<sub>F</sub>-Wert: 0.07 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 9 : 1 : 0,1)

- (2) 1,3-Dimethyl-7-benzyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 369 [M + H]<sup>+</sup>  
R<sub>F</sub>-Wert: 0.06 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 9 : 1 : 0,1)
- (3) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(trans-2-amino-cyclohexyl)amino]-xanthin 5  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 361 [M + H]<sup>+</sup>
- (4) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 347 [M + H]<sup>+</sup>
- (5) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(4-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 347 [M + H]<sup>+</sup>
- (6) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(cis-2-amino-cyclohexyl)amino]-xanthin 10  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 361 [M + H]<sup>+</sup>
- (7) 1,3-Dimethyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 331 [M + H]<sup>+</sup>  
R<sub>F</sub>-Wert: 0.08 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 9 : 1 : 0,1)
- (8) 1,3-Dimethyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 15  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 359 [M + H]<sup>+</sup>  
R<sub>F</sub>-Wert: 0.09 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 9 : 1 : 0,1)
- (9) 1,3-Dimethyl-7-(2-thienylmethyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 375 [M + H]<sup>+</sup>  
R<sub>F</sub>-Wert: 0.08 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 9 : 1 : 0,1)
- (10) 1,3-Dimethyl-7-(3-fluorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 20  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 387 [M + H]<sup>+</sup>  
R<sub>F</sub>-Wert: 0.08 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 9 : 1 : 0,1)
- (11) 1,3-Dimethyl-7-(2-fluorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 25  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 387 [M + H]<sup>+</sup>  
R<sub>F</sub>-Wert: 0.08 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 9 : 1 : 0,1)
- (12) 1,3-Dimethyl-7-(4-fluorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 387 [M + H]<sup>+</sup>
- (13) 1,3-Dimethyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 30  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 333 [M + H]<sup>+</sup>
- (14) 1,3-Bis-(cyclopropylmethyl)-7-benzyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 449 [M + H]<sup>+</sup>
- (15) 3-Methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 333 [M + H]<sup>+</sup>
- (16) 1-Ethyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 35  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 361 [M + H]<sup>+</sup>
- (17) 1-Propyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 375 [M + H]<sup>+</sup>
- (18) 1-Butyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 40  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 389 [M + H]<sup>+</sup>
- (19) 1-(2-Propyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 375 [M + H]<sup>+</sup>
- (20) 1-(2-Methylpropyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 389 [M + H]<sup>+</sup>
- (21) 1-(2-Propen-1-yl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 45  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 373 [M + H]<sup>+</sup>
- (22) 1-(2-Propin-1-yl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 371 [M + H]<sup>+</sup>
- (23) 1-(Cyclopropylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 50  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 387 [M + H]<sup>+</sup>
- (24) 1-Benzyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 423 [M + H]<sup>+</sup>
- (25) 1-(2-Phenylethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 437 [M + H]<sup>+</sup>
- (26) 1-(3-Phenylpropyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 55  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 451 [M + H]<sup>+</sup>
- (27) 1-(2-Hydroxyethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 377 [M + H]<sup>+</sup>
- (28) 1-(2-Methoxyethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 60  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 391 [M + H]<sup>+</sup>
- (29) 1-(3-Hydroxypropyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 391 [M + H]<sup>+</sup>
- (30) 1-[2-(Dimethylamino)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 404 [M + H]<sup>+</sup>
- (31) 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin 65  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 418 [M + H]<sup>+</sup>
- (32) 1-Methyl-3-(cyclopropylmethyl)-7-benzyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 409 [M + H]<sup>+</sup>

(33) 1,3-Diethyl-7-benzyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 397 [M + H]<sup>+</sup>

(34) 1-Methyl-3-ethyl-7-benzyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 383 [M + H]<sup>+</sup>

(35) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[N-(2-aminoethyl)-methylamino]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 321 [M + H]<sup>+</sup>

#### Beispiel 2

(R)-1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

[0058] 980 mg (R)-1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin in 12 ml Methylenchlorid werden mit 3 ml Trifluoressigsäure versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird mit Methylenchlorid verdünnt und mit 1 M Natronlauge alkalisch gestellt. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und zur Trockene eingeeengt.

Ausbeute: 680 mg (89% der Theorie)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 347 [M + H]<sup>+</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0.20 (Aluminiumoxid, Essigester/Methanol = 9 : 1)

[0059] Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) (S)-1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 347 [M + H]<sup>+</sup>

(2) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-hexahydroazepin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 361 [M + H]<sup>+</sup>

(3) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(4-amino-hexahydroazepin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 361 [M + H]<sup>+</sup>

(4) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(cis-3-amino-cyclohexyl)-xanthinhydrochlorid

Die Reaktion wurde mit Salzsäure durchgeführt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, 6 mg in 0.5 ml DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C): charakteristische Signale bei 3.03 ppm (1H, m, H-1) und 3.15 ppm (1H, m, H-3)

(5) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-aminopropyl)-xanthin

Die Reaktion wurde mit Salzsäure durchgeführt.

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 306 [M + H]<sup>+</sup>

(6) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-4-methyl-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 361 [M + H]<sup>+</sup>

#### Beispiel 3

1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-methylamino-piperidin-1-yl)-xanthin

[0060] 154 mg 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin und 0,032 ml wässrige Formaldehyd-Lösung (37 Gewichtsprozent) in 0,5 ml Methanol werden mit 24 mg Natriumborhydrid versetzt und bei Raumtemperatur gerührt.

[0061] Es werden noch zweimal je 0,01 ml Formaldehyd-Lösung und 10 mg Natriumborhydrid zugesetzt und weiter bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 1 M Natronlauge versetzt und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie über eine Aluminiumoxid-Säule mit Essigester/Methanol gereinigt.

Ausbeute: 160 mg (25% d. Theorie)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 361 [M + H]<sup>+</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0.80 (Aluminiumoxid, Essigester/Methanol = 4 : 1)

[0062] Analog Beispiel 3 wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-dimethylamino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 375 [M + H]<sup>+</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0.65 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 100 : 1)

#### Beispiel 4

(S)-1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(2-cyan pyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl}-xanthin

hergestellt durch Umsetzung der Verbindung des Beispiels 1 (4) mit (S)-1-(Bromacetyl)-2-cyan-pyrrolidin in Tetrahydrofuran in Gegenwart von Triethylamin bei Raumtemperatur

Schmelzpunkt: 67–68°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 505 [M + Na]<sup>+</sup>

[0063] Analog den vorstehenden Beispielen und anderen literaturbekannten Verfahren können auch die folgenden Verbindungen erhalten werden:

- (1) 7-(3-Methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (2) 1-Methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 5
- (3) 3-Methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (4) 1-Ethyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (5) 1-Propyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (6) 1-(2-Propyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (7) 1-Butyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 10
- (8) 1-(2-Butyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (9) 1-(2-Methylpropyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (10) 1-(2-Propen-1-yl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (11) 1-(2-Propin-1-yl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (12) 1-Cyclopropylmethyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 15
- (13) 1-Benzyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (14) 1-(2-Phenylethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (15) 1-(2-Hydroxyethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (16) 1-(2-Methoxyethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (17) 1-(2-Ethoxyethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 20
- (18) 1-[2-(Dimethylamino)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (19) 1-[2-(Diethylamino)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (20) 1-[2-(Pyrrolidin-1-yl)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (21) 1-[2-(Piperidin-1-yl)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (22) 1-[2-(Morpholin-4-yl)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 25
- (23) 1-[2-(Piperazin-1-yl)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (24) 1-[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (25) 1-(3-Hydroxypropyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (26) 1-(3-Methoxypropyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 30
- (27) 1-(3-Ethoxypropyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (28) 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (29) 1-[3-(Diethylamino)propyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (30) 1-[3-(Pyrrolidin-1-yl)propyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (31) 1-[3-(Piperidin-1-yl)propyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 35
- (32) 1-[3-(Morpholin-4-yl)propyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (33) 1-[3-(Piperazin-1-yl)propyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (34) 1-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)propyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (35) 1-(Carboxymethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 40
- (36) 1-(Methoxycarbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (37) 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (38) 1-(2-Carboxyethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (39) 1-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (40) 1-[2-(Ethoxycarbonyl)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 45
- (41) 1-(Aminocarbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (42) 1-(Methylaminocarbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (43) 1-(Dimethylaminocarbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (44) 1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (45) 1-(Piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 50
- (46) 1-(Morpholin-4-yl-carbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (47) 1-(Cyanmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (48) 1-(2-Cyanethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (49) 1-Methyl-3-ethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (50) 1-Methyl-3-propyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 55
- (51) 1-Methyl-3-(2-propyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (52) 1-Methyl-3-butyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (53) 1-Methyl-3-(2-butyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (54) 1-Methyl-3-(2-methylpropyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (55) 1-Methyl-3-(2-propen-1-yl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 60
- (56) 1-Methyl-3-(2-propin-1-yl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (57) 1-Methyl-3-cyclopropylmethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (58) 1-Methyl-3-benzyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (59) 1-Methyl-3-(2-phenylethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (60) 1-Methyl-3-(2-hydroxyethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 65
- (61) 1-Methyl-3-(2-methoxyethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (62) 1-Methyl-3-(2-ethoxyethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (63) 1-Methyl-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



- (64) 1-Methyl-3-[2-(diethylamino)ethyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (65) 1-Methyl-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (66) 1-Methyl-3-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (67) 1-Methyl-3-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- 5 (68) 1-Methyl-3-[2-(piperazin-1-yl)ethyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (69) 1-Methyl-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)ethyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (70) 1-Methyl-3-(3-hydroxypropyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- 10 (71) 1-Methyl-3-(3-methoxypropyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (72) 1-Methyl-3-(3-ethoxypropyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (73) 1-Methyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (74) 1-Methyl-3-[3-(diethylamino)propyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (75) 1-Methyl-3-[3-(pyrrolidin-1-yl)propyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (76) 1-Methyl-3-[3-(piperidin-1-yl)propyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- 15 (77) 1-Methyl-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (78) 1-Methyl-3-[3-(piperazin-1-yl)propyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (79) 1-Methyl-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)propyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (80) 1-Methyl-3-(carboxymethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- 20 (81) 1-Methyl-3-(methoxycarbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (82) 1-Methyl-3-(ethoxycarbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (83) 1-Methyl-3-(2-carboxyethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (84) 1-Methyl-3-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (85) 1-Methyl-3-[2-(ethoxycarbonyl)ethyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- 25 (86) 1-Methyl-3-(aminocarbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (87) 1-Methyl-3-(methylaminocarbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (88) 1-Methyl-3-(dimethylaminocarbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (89) 1-Methyl-3-(pyrrolidin-1-yl-carbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (90) 1-Methyl-3-(piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- 30 (91) 1-Methyl-3-(morpholin-4-yl-carbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (92) 1-Methyl-3-(cyanmethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (93) 1-Methyl-3-(2-cyanethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (94) 1,3,7-Trimethyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (95) 1,3-Dimethyl-7-ethyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- 35 (96) 1,3-Dimethyl-7-propyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (97) 1,3-Dimethyl-7-(2-propyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (98) 1,3-Dimethyl-7-butyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (99) 1,3-Dimethyl-7-(2-butyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- 40 (100) 1,3-Dimethyl-7-(2-methylpropyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (101) 1,3-Dimethyl-7-pentyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (102) 1,3-Dimethyl-7-(2-methylbutyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (103) 1,3-Dimethyl-7-(3-methylbutyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (104) 1,3-Dimethyl-7-(2,2-dimethylpropyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (105) 1,3-Dimethyl-7-cyclopropylmethyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- 45 (106) 1,3-Dimethyl-7-[(1-methylcyclopropyl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (107) 1,3-Dimethyl-7-[(2-methylcyclopropyl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (108) 1,3-Dimethyl-7-cyclobutylmethyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (109) 1,3-Dimethyl-7-cyclopentylmethyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (110) 1,3-Dimethyl-7-cyclohexylmethyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- 50 (111) 1,3-Dimethyl-7-[2-(cyclopropyl)ethyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (112) 1,3-Dimethyl-7-(2-propen-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (113) 1,3-Dimethyl-7-(2-methyl-2-propen-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (114) 1,3-Dimethyl-7-(3-phenyl-2-propen-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (115) 1,3-Dimethyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- 55 (116) 1,3-Dimethyl-7-(4,4,4-trifluor-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (117) 1,3-Dimethyl-7-(3-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (118) 1,3-Dimethyl-7-(2-chlor-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (119) 1,3-Dimethyl-7-(2-brom-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (120) 1,3-Dimethyl-7-(3-chlor-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- 60 (121) 1,3-Dimethyl-7-(3-brom-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (122) 1,3-Dimethyl-7-(2-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (123) 1,3-Dimethyl-7-(2,3-dimethyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (124) 1,3-Dimethyl-7-(3-trifluormethyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (125) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-3-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- 65 (126) 1,3-Dimethyl-7-[(2-methyl-1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (127) 1,3-Dimethyl-7-(1-cyclohexen-1-yl-methyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (128) 1,3-Dimethyl-7-[2-(1-cyclopenten-1-yl)ethyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (129) 1,3-Dimethyl-7-(2-propin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

## DE 101 17 803 A 1

- (130) 1,3-Dimethyl-7-(3-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
(131) 1,3-Dimethyl-7-(4-fluorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
(132) 1,3-Dimethyl-7-(2-chlorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
(133) 1,3-Dimethyl-7-(3-chlorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
(134) 1,3-Dimethyl-7-(4-chlorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 5  
(135) 1,3-Dimethyl-7-(2-brombenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
(136) 1,3-Dimethyl-7-(3-brombenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
(137) 1,3-Dimethyl-7-(4-brombenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
(138) 1,3-Dimethyl-7-(2-methylbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
(139) 1,3-Dimethyl-7-(3-methylbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 10  
(140) 1,3-Dimethyl-7-(4-methylbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
(141) 1,3-Dimethyl-7-(2-methoxybenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
(142) 1,3-Dimethyl-7-(3-methoxybenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
(143) 1,3-Dimethyl-7-(4-methoxybenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
(144) 1,3-Dimethyl-7-(2-phenylethyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 15  
(145) 1,3-Dimethyl-7-(3-phenylpropyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
(146) 1,3-Dimethyl-7-(2-furanylmethyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
(147) 1,3-Dimethyl-7-(3-furanylmethyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
(148) 1,3-Dimethyl-7-(3-thienylmethyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
(149) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-methylamino-piperidin-1-yl)-xanthin 20  
(150) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-ethylamino-piperidin-1-yl)-xanthin  
(151) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-dimethylamino-piperidin-1-yl)-xanthin  
(152) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-diethylamino-piperidin-1-yl)-xanthin  
(153) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(2-hydroxyethyl)amino]-piperidin-1-yl}-xanthin  
(154) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[N-methyl-N-(2-hydroxyethyl)-amino]-piperidin-1-yl}-xanthin 25  
(155) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]-piperidin-1-yl}-xanthin  
(156) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[N-methyl-N-(3-hydroxypropyl)-mino]-piperidin-1-yl}-xanthin  
(157) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(carboxymethyl)amino]-piperidin-1-yl}-xanthin 30  
(158) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(methoxycarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl}-xanthin  
(159) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(ethoxycarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl}-xanthin  
(160) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[N-methyl-N-(methoxycarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl}-xanthin  
(161) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[N-methyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl}-xanthin 35  
(162) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(2-carboxyethyl)amino]-piperidin-1-yl}-xanthin  
(163) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[[2-(methoxycarbonyl)ethyl]amino]-piperidin-1-yl}-xanthin  
(164) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[[2-(ethoxycarbonyl)ethyl]amino]-piperidin-1-yl}-xanthin  
(165) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[N-methyl-N-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-amino]-piperidin-1-yl}-xanthin 40  
(166) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[N-methyl-N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-amino]-piperidin-1-yl}-xanthin  
(167) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(aminocarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl}-xanthin  
(168) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(methylaminocarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl}-xanthin 45  
(169) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(dimethylaminocarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl}-xanthin  
(170) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(ethylaminocarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl}-xanthin 50  
(171) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(diethylaminocarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl}-xanthin  
(172) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(pyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl}-xanthin  
(173) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[[2-(cyanpyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl]-xanthin 55  
(174) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[[4-cyanthiazolidin-3-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl]-xanthin  
(175) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[[2-(aminocarbonylpyrrolidin-1-yl-carbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl]-xanthin 60  
(176) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[[2-(carboxypyrrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl]-xanthin  
(177) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[[2-(methoxycarbonylpyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl]-xanthin  
(178) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(piperidin-1-ylcarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl}-xanthin 65  
(179) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(morpholin-4-ylcarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl}-xanthin

- (180) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(2-methyl-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (181) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-methyl-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (182) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(4-methyl-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (183) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(5-methyl-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- 5 (184) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(6-methyl-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (185) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(2-amino-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-xanthin
- (186) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(6-amino-2-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-xanthin
- (187) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-cyclopentyl)-xanthin
- (188) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-methylamino-cyclohexyl)-xanthin
- 10 (189) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-ethylamino-cyclohexyl)-xanthin
- (190) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-dimethylamino-cyclohexyl)-xanthin
- (191) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-diethylamino-cyclohexyl)-xanthin
- (192) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(4-amino-cyclohexyl)-xanthin
- (193) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(3-amino-cyclohexyl)amino]-xanthin
- 15 (194) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(2-amino-cyclopentyl)amino]-xanthin
- (195) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(3-amino-cyclopentyl)amino]-xanthin
- (196) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(2-amino-cyclobutyl)amino]-xanthin
- (197) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(3-amino-cyclobutyl)amino]-xanthin
- (198) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(2-amino-cyclopropyl)amino]-xanthin
- 20 (199) 1-[2-(4-Hydroxy-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (200) 1-[2-(3-Fluor-4-hydroxy-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (201) 1-[2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (202) 1-[2-(4-Ethoxy-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- 25 (203) 1-(2-[4-[(Carboxymethyl)oxy]-phenyl]-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (204) 1-(2-[4-[(Methoxycarbonyl)methyloxy]-phenyl]-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (205) 1-[2-(3-Hydroxy-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- 30 (206) 1-[2-(2-Fluor-5-hydroxy-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (207) 1-[2-(3-Methoxy-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (208) 1-[2-[3-(Carboxymethyloxy)-phenyl]-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- 35 (209) 1-(2-[3-[(Ethoxycarbonyl)methyloxy]-phenyl]-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (210) 1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (211) 1-[2-(2-Methoxy-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (212) 1-[2-[2-(Carboxymethyloxy)-phenyl]-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- 40 (213) 1-(2-[2-[(Methoxycarbonyl)methyloxy]-phenyl]-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (214) 1-[2-(4-Methyl-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (215) 1-[2-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- 45 (216) 1-[2-(4-Carboxy-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (217) 1-[2-[4-(Methoxycarbonyl)-phenyl]-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (218) 1-[2-[4-(Carboxymethyl)-phenyl]-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- 50 (219) 1-(2-[4-[(Methoxycarbonyl)methyl]-phenyl]-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (220) 1-[2-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- 55 (221) 1-(2-[4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (222) 1-[2-(3-Methyl-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (223) 1-[2-(3-Carboxy-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (224) 1-[2-[3-(Ethoxycarbonyl)-phenyl]-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- 60 (225) 1-[2-[3-(Carboxymethyl)-phenyl]-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (226) 1-(2-[3-[(Methoxycarbonyl)methyl]-phenyl]-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- 65 (227) 1-[2-[3-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (228) 1-(2-[3-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

# DE 101 17 803 A 1

- (229) 1-[2-(2-Methyl-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (230) 1-[2-(2-Carboxy-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (231) 1-[2-(2-Methoxycarbonyl)-phenyl]-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (232) 1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 5
- (233) 1-[2-(4-Chlor-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (234) 1-[2-(4-Brom-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (235) 1-[2-(4-Cyano-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (236) 1-[2-(4-Trifluormethoxy-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 10
- (237) 1-[2-(4-Methylsulfanyl-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (238) 1-[2-(4-Methylsulfinyl-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (239) 1-[2-(4-Methylsulfonyl-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 15
- (240) 1-[2-(4-Trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (241) 1-[2-(4-Amino-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (242) 1-(2-{4-[(Methylcarbonyl)amino]-phenyl}-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 20
- (243) 1-(2-{4-[(Methylsulfonyl)amino]-phenyl}-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (244) 1-[2-(3-Nitro-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (245) 1-[2-[4-(Aminocarbonyl)-phenyl]-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 25
- (246) 1-[2-[4-(Methylaminocarbonyl)-phenyl]-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (247) 1-[2-[4-(Dimethylaminocarbonyl)-phenyl]-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 30
- (248) 1-[2-[4-(Aminosulfonyl)-phenyl]-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (249) 1-[2-[4-(Methylaminosulfonyl)-phenyl]-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (250) 1-[2-[4-(Dimethylaminosulfonyl)-phenyl]-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 35
- (251) 1-(3-Carboxypropyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (252) 1-[3-(Methoxycarbonyl)-propyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (253) 1-[3-[3-(ethoxycarbonyl)-propyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (254) 1-[2-(3,4-Dimethyl-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 40
- (255) 1-[2-(2-Fluor-5-chlor-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (256) 1-[2-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (257) 1-[2-(Naphthalin-2-yl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 45
- (258) 1-[2-(Pyridin-3-yl)-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (259) 1-[4-Phenyl-butyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (260) 1-Methyl-3-(3-phenylpropyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (261) 1-Methyl-3-(3-carboxy-propyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (262) 1-Methyl-3-[3-(methoxycarbonyl)-propyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 50
- (263) 1-Methyl-3-[3-(ethoxycarbonyl)-propyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (264) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-1-methyl-prop-1-yl)-xanthin
- (265) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-1,1-dimethyl-prop-1-yl)-xanthin
- (266) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-1-methyl-but-1-yl)-xanthin
- (267) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[1-(2-amino-ethyl)-cyclopropyl]-xanthin 55
- (268) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[1-(aminomethyl)-cyclopentylmethyl]-xanthin
- (269) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[2-(aminomethyl)-cyclopropyl]-xanthin
- (270) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[2-(aminomethyl)-cyclopentyl]-xanthin
- (271) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(2-amino-cyclopropylmethyl)-xanthin
- (272) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(piperidin-3-yl)methyl]-xanthin 60
- (273) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[2-(pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-xanthin
- (274) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[N-(2-amino-ethyl)-N-ethyl-amino]-xanthin
- (275) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[N-(2-amino-ethyl)-N-isopropyl-amino]-xanthin
- (276) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[N-(2-amino-ethyl)-N-cyclopropyl-amino]-xanthin
- (277) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[N-(2-amino-ethyl)-N-cyclopropylmethyl-amino]-xanthin 65
- (278) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[N-(2-amino-ethyl)-N-phenyl-amino]-xanthin
- (279) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[N-(2-amino-ethyl)-N-benzyl-amino]-xanthin
- (280) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[N-(2-amino-1-methyl-ethyl)-N-methyl-amino]-xanthin

# DE 101 17 803 A 1

- (281) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[N-(2-amino-prop-1-yl)-N-methyl-amino]-xanthin  
 (282) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[N-(2-amino-1-methyl-prop-1-yl)-N-methyl-amino]-xanthin  
 (283) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[N-(2-amino-2-methylpropyl)-N-methyl-amino]-xanthin  
 (284) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[N-(1-amino-cyclopropylmethyl)-N-methyl-amino]-xanthin  
 5 (285) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[N-(2-amino-cyclopropyl)-N-methyl-amino]-xanthin  
 (286) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[N-(2-amino-cyclobutyl)-N-methyl-amino]-xanthin  
 (287) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[N-(2-amino-cyclopentyl)-N-methyl-amino]-xanthin  
 (288) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[N-(2-amino-cyclohexyl)-N-methyl-amino]-xanthin  
 10 (289) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[N-[(pyrrolidin-2-yl)methyl]-N-methyl-amino]-xanthin  
 (290) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[N-(pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-amino]-xanthin  
 (291) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[N-(piperidin-3-yl)-N-methyl-amino]-xanthin

## Beispiel 4

15

Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	75,0 mg
20 Calciumphosphat	93,0 mg
Maisstärke	35,5 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
25 Magnesiumstearat	1,5 mg
	<u>230,0 mg</u>

## Herstellung

30 [0064] Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

35 Kerngewicht: 230 mg

Stempel: 9 mm, gewölbt

[0065] Die so hergestellten Dragékerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Film-dragees werden mit Bienenwachs gegläntzt.

Dragéegewicht: 245 mg.

40

## Beispiel 5

Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

45

## Zusammensetzung

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	100,0 mg
Milchzucker	0,0 mg
50 Maisstärke	4,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	2,0 mg
	<u>220,0 mg</u>

55

## Herstellungsverfahren

[0066] Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg

Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe.

65

# DE 101 17 803 A 1

## Beispiel 6

### Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

#### Zusammensetzung

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	150,0 mg
Milchzucker pulv.	89,0 mg
Maisstärke	40,0 mg
Kolloide Kieselsäure	10,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
	<u>300,0 mg</u>

5

10

15

#### Herstellung

[0067] Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

[0068] Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg

Stempel: 10 mm, flach

20

25

## Beispiel 7

### Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Maisstärke getr.	ca. 180,0 mg
Milchzucker pulv.	ca. 87,0 mg
Magnesiumstearat	3,0 mg
	<u>ca. 420,0 mg</u>

30

35

#### Herstellung

[0069] Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

40

## Beispiel 8

### Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Polyethylenglykol 1500	550,0 mg
Polyethylenglykol 6000	460,0 mg
Polyoxyethylensorbitanmonostearat	840,0 mg
	<u>2000,0 mg</u>

50

55

#### Herstellung

[0070] Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

60

65

# DE 101 17 803 A 1

## Beispiel 9

Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

5 [0071] 100 ml Suspension enthalten:

Wirkstoff	1,00 g
Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,05 g
10 p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,01 g
Rohrzucker	10,00 g
Glycerin	5,00 g
Sorbitlösung 70%ig	20,00 g
Aroma	0,30 g
15 Wasser dest.	ad 100 ml

## Herstellung

20 [0072] Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

## Beispiel 10

Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

## Zusammensetzung

Wirkstoff	10,0 mg
0,01 n Salzsäure s. q. Aqua bidest	ad 2,0 ml

## Herstellung

[0073] Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, steril-

filtriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

## Beispiel 11

Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

## Zusammensetzung

Wirkstoff	50,0 mg
0,01 n Salzsäure s. q. Aqua bidest	ad 10,0 ml

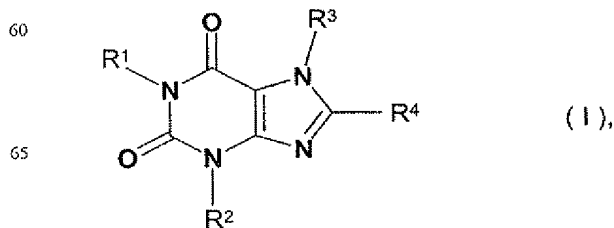
## Herstellung

[0074] Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, steril-

filtriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

## Patentansprüche

### 1. Verbindungen der allgemeinen Formel



in der  
 $R^1$  ein Wasserstoffatom,  
 eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe,  
 eine durch eine Gruppe  $R_a$  substituierte  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe, wobei  
 $R_a$  eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-, Heteroaryl-, Cyano-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-carbonyl-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonylgruppe bedeutet,  
 eine durch eine Phenylgruppe substituierte  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe, wobei der Phenylring durch die Gruppen  $R^{10}$  bis  $R^{14}$  substituiert ist und  
 $R^{10}$  ein Wasserstoffatom,  
 ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat,om,  
 eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Hydroxy-, oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe,  
 eine Nitro-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazin-1-yl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Aryl- $C_{1-3}$ -alkyl-carbonylamino-,  $C_{1-3}$ -Alkyloxy-carbonylamino-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-sulfonylamino-, Arylsulfonylamino- oder Aryl- $C_{1-3}$ -alkyl-sulfonylamino-Gruppe,  
 eine N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)- $C_{1-3}$ -alkyl-carbonylamino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-arylcarbonylamino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aryl- $C_{1-3}$ -alkyl-carbonylamino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)- $C_{1-3}$ -alkyloxy-carbonylamino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)- $C_{1-3}$ -alkyl-sulfonylamino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-arylsulfonylamino-, oder N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aryl- $C_{1-3}$ -alkyl-sulfonylamino-Gruppe,  
 eine Cyan-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonyl-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Morpholin-4-yl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl- oder 4-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonylgruppe,  
 eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-carbonyl- oder eine Arylcarbonylgruppe,  
 eine Carboxy- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyloxy-carbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Cyan- $C_{1-3}$ -alkyl-, Aminocarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-aminocarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Morpholin-4-yl-carbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl- oder 4-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe,  
 eine Carboxy- $C_{1-3}$ -alkyloxy-,  $C_{1-3}$ -Alkyloxy-carbonyl- $C_{1-3}$ -alkyloxy-, Cyan- $C_{1-3}$ -alkyloxy-, Aminocarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyloxy-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-aminocarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyloxy-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl- $C_{1-3}$ -alkyloxy-, Piperidin-1-yl-carbonyl- $C_{1-3}$ -alkyloxy-, Morpholin-4-yl-carbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-oxo-, Piperazin-1-yl-carbonyl- $C_{1-3}$ -alkyloxy- oder 4-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl- $C_{1-3}$ -alkyloxygruppe,  
 eine Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy- $C_{1-3}$ -alkyl-, Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkyl-, Pyrrolidin-1-yl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Piperidin-1-yl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Morpholin-4-yl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Piperazin-1-yl- $C_{1-3}$ -alkyl-, 4-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazin-1-yl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe,  
 eine Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyloxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy- $C_{1-3}$ -alkyloxy-, Amino- $C_{1-3}$ -alkyloxy-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyloxy-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl- $C_{1-3}$ -alkyloxy-, Piperidin-1-yl- $C_{1-3}$ -alkyloxy-, Morpholin-4-yl- $C_{1-3}$ -alkyloxy-, Piperazin-1-yl- $C_{1-3}$ -alkyloxy-, 4-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazin-1-yl- $C_{1-3}$ -alkyloxygruppe,  
 eine Mercapto-,  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylsulfinyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfonyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,  
 eine Sulfo-, Aminosulfonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-aminosulfonyl-, Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminosulfonyl-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-, Piperidin-1-yl-sulfonyl-, Morpholin-4-yl-sulfonyl-, Piperazin-1-yl-sulfonyl- oder 4-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazin-1-yl-sulfonylgruppe,  
 eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,  
 eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,  
 eine  $C_{2-4}$ -Alkenyl- oder  $C_{2-4}$ -Alkynylgruppe,  
 eine 2-Propen-1-yloxy- oder 2-Propin-1-yloxygruppe,  
 eine  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl- oder  $C_{3-6}$ -Cycloalkoxygruppe,  
 eine  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl- oder  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkoxygruppe oder  
 eine Aryl-, Aryloxy-, Aryl- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Aryl- $C_{1-3}$ -alkoxygruppe,  
 $R^{11}$  und  $R^{12}$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat,om, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe oder eine Cyangruppe, oder  
 $R^{11}$  zusammen mit  $R^{12}$ , sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Methylendioxy-, geradkettige  $C_{3-5}$ -Alkylen-,  $-CH=CH-CH=CH-$ ,  $-CH=CH-CH=N-$  oder  $-CH=CH-N=CH-$  Gruppe und  
 $R^{13}$  und  $R^{14}$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe bedeuten,  
 eine durch eine Gruppe  $R_b$  substituierte  $C_{2-6}$ -Alkylgruppe, wobei  
 $R_b$  durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist und  
 $R_b$  eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Methylpiperazin-1-yl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylgruppe bedeutet,  
 eine  $C_{3-6}$ -Cycloalkylgruppe oder  
 eine  $C_{3-4}$ -Alkenyl- oder  $C_{3-4}$ -Alkynylgruppe, wobei die Mehrfachbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,  
 $R^2$  ein Wasserstoffatom,  
 eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe,  
 eine durch eine Phenylgruppe substituierte  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe, wobei der Phenylring durch die Gruppen  $R^{10}$  bis  $R^{14}$  substituiert ist und  $R^{10}$  bis  $R^{14}$  wie oben erwähnt definiert sind,  
 eine durch eine Gruppe  $R_a$  substituierte  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe, wobei



- $R_a$  eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-, Heteroaryl-, Cyano-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino-carbonyl- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonylgruppe bedeutet,
- 5 eine durch eine Gruppe  $R_b$  substituierte  $C_{2-6}$ -Alkylgruppe, wobei  $R_b$  durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist und  $R_b$  eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Methylpiperazin-1-yl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylgruppe bedeutet, eine  $C_{3-6}$ -Cycloalkylgruppe oder
- 10 eine  $C_{3-4}$ -Alkenyl- oder  $C_{3-4}$ -Alkynylgruppe, wobei die Mehrfachbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,  $R^3$  eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe, eine durch eine Gruppe  $R_c$  substituierte  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe, wobei  $R_c$  eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe,
- 15 eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte  $C_{5-7}$ -Cycloalkenylgruppe oder eine Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeutet, eine geradkettige oder verzweigte  $C_{3-8}$ -Alkenylgruppe, in der die Doppelbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist, eine durch ein Chlor- oder Bromatom, eine Aryl- oder Trifluormethylgruppe substituierte geradkettige oder verzweigte  $C_{3-6}$ -Alkenylgruppe, in der die Doppelbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,
- 20 oder eine geradkettige oder verzweigte  $C_{3-6}$ -Alkynylgruppe, in der die Dreifachbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist, und  $R^4$  eine Azetidin-1-yl- oder Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine  $R_eNR_d$ -Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei
- 25  $R_e$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe und  $R_d$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, eine  $R_f$ - $C_{1-3}$ -alkylgruppe oder eine  $R_g$ - $C_{2-3}$ -alkylgruppe bedeutet, wobei  $R_f$  eine Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-carbonyl-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 2-Cyanpyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 2-Carboxypyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 2-Methoxycarbonylpyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 2-Ethoxycarbonylpyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 2-Aminocarbonylpyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 4-Cyanthiazolidin-3-yl-carbonyl-, 4-Carboxythiazolidin-3-yl-carbonyl-, 4-Methoxycarbonylthiazolidin-3-yl-carbonyl-, 4-Ethoxycarbonylthiazolidin-3-yl-carbonyl-, 4-Aminocarbonylthiazolidin-3-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Morpholin-4-yl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-yl-carbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-yl-carbonylgruppe bedeutet und
- 30  $R_g$ , das mindestens durch zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom der  $R_eNR_d$ -Gruppe getrennt ist, eine Hydroxy-, Methoxy- oder Ethoxygruppe bedeutet, eine Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine  $R_eNR_d$ -Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei  $R_e$  und  $R_d$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,
- 40 eine in 3-Stellung durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituierte Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst der Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind,
- 45 eine durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituierte  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe, eine im Cycloalkylteil durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituierte  $C_{3-7}$ -Cycloalkylamino- oder N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)- $C_{3-7}$ -cycloalkylaminogruppe, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, eine durch die Reste  $R^{15}$  und  $R^{16}$  substituierte Aminogruppe, in der
- 50  $R^{15}$  eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe, eine  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Aryl- oder Aryl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe und  $R^{16}$  eine  $R^{17}$ - $C_{2-3}$ -alkylgruppe darstellt, wobei der  $C_{2-3}$ -Alkylteil geradkettig ist und durch ein bis vier  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen, die gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann und  $R^{17}$  eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe darstellt, wobei, falls  $R^3$  eine Methylgruppe bedeutet,  $R^{17}$  keine Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe darstellen kann,
- 60 eine durch die Reste  $R^{15}$  und  $R^{18}$  substituierte Aminogruppe, in der  $R^{15}$  wie vorstehend erwähnt definiert ist und  $R^{18}$  eine in 1-Stellung des Cycloalkylrestes durch  $R^{19}$  substituierte  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl-methylgruppe oder eine in 1-Stellung durch eine  $R^{19}$ - $CH_2$ -gruppe substituierte  $C_{3-6}$ -Cycloalkylgruppe darstellt, wobei  $R^{19}$  eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe darstellt, eine durch die Reste  $R^{15}$  und  $R^{20}$  substituierte Aminogruppe, in der
- 65  $R^{15}$  wie vorstehend erwähnt definiert ist und  $R^{20}$  eine Azetidin-3-yl-, Azetidin-2-ylmethyl-, Azetidin-3-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-2-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-ylmethyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperidin-2-ylmethyl-, Piperidin-3-ylmethyl- oder Piperidin-4-ylmethylgruppe darstellt, wobei die für  $R^{20}$  erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituiert sein können,

- eine R<sup>17</sup>-C<sub>3-4</sub>-alkyl-gruppe, in der der C<sub>3-4</sub>-Alkylteil geradkettig ist und durch den Rest R<sup>15</sup> substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei R<sup>15</sup> und R<sup>17</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind,
- eine in 1-Stellung des Cycloalkylrestes durch R<sup>19</sup> substituierte C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-gruppe, eine in 1-Stellung des Cycloalkylrestes durch eine R<sup>19</sup>-CH<sub>2</sub>-gruppe substituierte C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-CH<sub>2</sub>-gruppe oder eine in 1-Stellung durch eine R<sup>19</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-gruppe substituierte C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei R<sup>19</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,
- eine in 2-Stellung des Cycloalkylrestes durch R<sup>19</sup> substituierte C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylmethylgruppe oder eine in 2-Stellung durch eine R<sup>19</sup>-CH<sub>2</sub>-gruppe substituierte C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei R<sup>19</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,
- oder eine Azetidin-2-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Azetidin-3-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Pyrrolidin-2-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-3-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperidin-2-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-3-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperidin-4-yl- oder Piperidin-4-yl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können,
- wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen Phenylgruppen zu verstehen sind, welche unabhängig voneinander durch R<sub>8</sub> mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sub>8</sub> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe darstellt,
- unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine 5-gliedrige heteroaromatische Gruppe zu verstehen ist, die eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält oder eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein oder zwei Stickstoffatome enthält, oder eine 6-gliedrige heteroaromatische Gruppe zu verstehen ist, die ein, zwei oder drei Stickstoffatome enthält, wobei die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen heteroaromatischen Gruppen jeweils durch ein oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen und die vorstehend erwähnten 6-gliedrigen heteroaromatischen Gruppen jeweils durch ein oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen oder durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituiert sein können,
- deren Isomere und deren Salze.
2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der
- R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom,
- eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe,
- eine durch eine Gruppe R<sub>8</sub> substituierte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, wobei
- R<sub>8</sub> eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl- oder eine Phenylgruppe bedeutet,
- eine endständig durch eine Gruppe R<sub>6</sub> substituierte C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe, wobei
- R<sub>6</sub> eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe darstellt,
- oder eine C<sub>3-4</sub>-Alkenyl- oder C<sub>3-4</sub>-Alkynylgruppe, wobei die Mehrfachbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,
- R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,
- R<sup>3</sup> eine terminal durch die Gruppe R<sub>6</sub> substituierte geradkettige C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, wobei
- R<sub>6</sub> eine C<sub>5-6</sub>-Cycloalkenylgruppe,
- eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe oder
- eine Furanyl- oder Thienylgruppe bedeutet,
- eine geradkettige oder verzweigte C<sub>3-6</sub>-Alkenylgruppe, in der die Doppelbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,
- oder eine geradkettige oder verzweigte C<sub>3-6</sub>-Alkynylgruppe, in der die Dreifachbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist, und
- R<sup>4</sup> eine Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminogruppe substituiert ist,
- eine Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3- oder 4-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,
- eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe, die in 3- oder 4-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,
- eine am Stickstoffatom durch eine 2-Aminoethylgruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylaminogruppe oder
- eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylaminogruppe, die in 2-Stellung des Cycloalkylteils durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, bedeuten,
- deren Isomere und deren Salze.
3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der
- R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, 2-Propyl-, Butyl-, 2-Methylpropyl-, 2-Propen-1-yl-, 2-Propin-1-yl-, Cyclopropylmethyl-, Benzyl-, 2-Phenylethyl-, 3-Phenylpropyl-, 2-Hydroxyethyl-, 2-Methoxyethyl-, 2-(Dimethylamino)ethyl- oder 3-(Dimethylamino)propylgruppe,
- R<sup>2</sup> eine Methylgruppe,
- R<sup>3</sup> eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-ylgruppe,
- eine 1-Cyclopenten-1-ylmethylgruppe,
- eine 2-Butin-1-ylgruppe,
- eine Benzyl-, 2-Fluorbenzyl- oder 3-Fluorbenzylgruppe oder
- eine 2-Thienylmethylgruppe und
- R<sup>4</sup> eine 3-Aminopyrrolidin-1-ylgruppe,
- eine 3-Aminopiperidin-1-yl- oder 4-Aminopiperidin-1-ylgruppe,

eine 3-Amino-hexahydroazepin-1-yl- oder 4-Amino-hexahydroazepin-1-ylgruppe,  
eine 3-Aminocyclohexylgruppe, N-(2-Aminoethyl)-methyldamino- oder  
eine (2-Aminocyclohexyl)aminogruppe bedeuten,  
deren Isomere und Salze.

4. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

- (1) 1,3-Dimethyl-7-benzyl-8-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-xanthin,
- (2) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-xanthin,
- (3) 1,3-Dimethyl-7-benzyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (4) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(trans-2-amino-cyclohexyl)amino]-xanthin,
- (5) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (6) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(4-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (7) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(cis-2-amino-cyclohexyl)amino]-xanthin,
- (8) 1,3-Dimethyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (9) 1,3-Dimethyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (10) 1,3-Dimethyl-7-(2-thienylmethyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (11) 1,3-Dimethyl-7-(3-fluorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (12) 1,3-Dimethyl-7-(2-fluorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (13) 1,3-Dimethyl-7-(4-fluorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (14) 1,3-Dimethyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (15) 1,3-Bis-(cyclopropylmethyl)-7-benzyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (16) (R)-1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (17) (S)-1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (18) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-hexahydroazepin-1-yl)-xanthin,
- (19) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(4-amino-hexahydroazepin-1-yl)-xanthin,
- (20) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(cis-3-amino-cyclohexyl)-xanthinhydrochlorid,
- (21) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-methylamino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (22) 1-(2-Phenylethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin und
- (23) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[N-(2-aminoethyl)-methyldamino]-xanthin

und deren Salze.

5. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

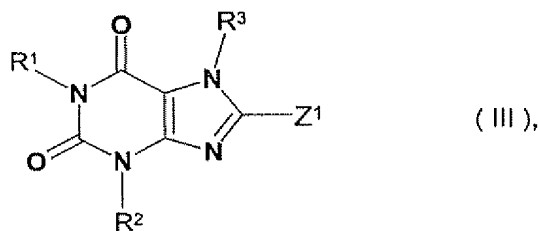
6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

7. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 zu Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Arthritis, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet ist.

8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischen Weg eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

- a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sup>4</sup> einer der in Anspruch 1 erwähnten, über ein Stickstoffatom mit dem Xanthingerüst verknüpften Reste ist eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind und

Z<sup>1</sup> eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy-, Mercapto-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Sulfonyloxygruppe wie ein Chlor- oder Bromatom, eine Methansulfonyl- oder Methansulfonyloxygruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

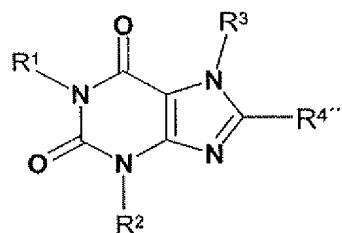
H-R<sup>4</sup>, (IV)

umgesetzt wird, in der

R<sup>4</sup> einen der für R<sup>4</sup> in den Ansprüchen 1 bis 4 definierten Reste darstellt, der über ein Stickstoffatom mit dem Xanthingerüst der allgemeinen Formel I verknüpft ist,

oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R^4$  gemäß der Definition nach Anspruch 1 eine Aminogruppe oder eine gegebenenfalls im Alkylteil substituierte Alkylaminogruppe enthält, eine Verbindung der allgemeinen Formel



(V),

in der  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind und  $R^{4''}$  eine N-tert.-Butyloxycarbonylaminogruppe oder eine N-tert.-Butyloxycarbonyl-N-alkylaminogruppe enthält, wobei der Alkylteil der N-tert.-Butyloxycarbonyl-N-alkylaminogruppe wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert substituiert sein kann, geschützt wird.

- Leerseite -